



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

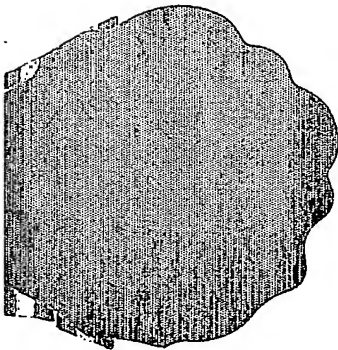
REC'D 29 JUL 2003

WIPO PCT

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200201439, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 21 de Junio de 2002..

Madrid, 31 de marzo de 2003



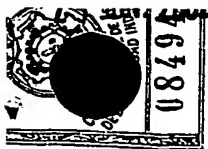
El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

M. MADRUGA

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)





ERIO
NCIA
JOLOGÍA

Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

P20 020 1439

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

02 JUN 21 13:41

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(1) MODALIDAD:

☒ **PATENTE DE INVENCION** ☐ **MODELO DE UTILIDAD**

(2) TIPO DE SOLICITUD:

- ☐ ADICIÓN A LA PATENTE
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

N.º SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN:

CÓDIGO

MADRID

28

(5) SOLICITANTES: APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

DNI/CIF

CNAE

PYME

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SOLICITUDES PATENTABLES
R-1000-1000
Paseo de la Castellana, 142
28046 MADRID

ESPAÑOLA

ES

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO **Ronda del General Mitre, 151**

LOCALIDAD **08022 Barcelona**

PROVINCIA

PAÍS RESIDENCIA **ESPAÑA**

NACIONALIDAD **ESPAÑOLA**

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL

CÓDIGO PAÍS

CÓDIGO PAÍS

08022

ES

ES

(7) INVENTORES:

- 1) **PRAT QUINONES**
2) **BUIL ALBERO**
3) **FERNANDEZ FORNER**

NOMBRE
MARIA
MARIA ANTONIA
MARIA DOLORS

NACIONALIDAD
ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS

8) ☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

10) TÍTULO DE LA INVENCION:

"NUEVOS CARBAMATOS DE QUINUCLIDINA Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI ☐ NO

12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

NÚMERO

FECHA

FECHA

4) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES ☐

5) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)
D. ANTONIO TAVIRA MONTES-JOVELLAR 772(2) (COLEGIADO Nº 566)
Miguel Angel, nº 21, 28010 Madrid, España

3) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: **61**
N.º DE REIVINDICACIONES: **35**
DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS:
LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS:
RESUMEN
DOCUMENTO DE PRIORIDAD
TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN
☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD
☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA
☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS
☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN
☐ OTROS:

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Antonio Tavira Montes - Jovellar
por su representante

(VER COMUNICACIÓN AL DORSO)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el OPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

J. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
maclon@oepm.es
oepm.es

ifg

C/. PANAMÁ, 1 · 28071 MADRID

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P20 020 1439

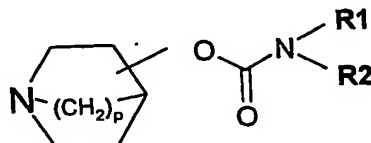
FECHA DE PRESENTACIÓN

21 de Junio de 2002

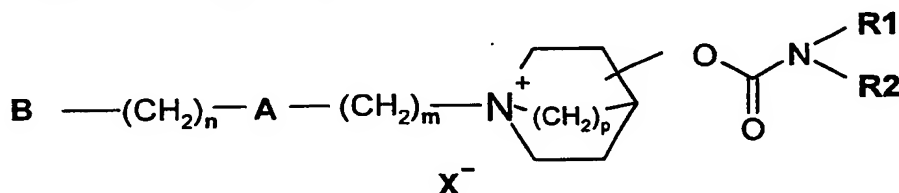
RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

Nuevos carbamatos de quinuclidina y composiciones farmacéuticas que los contienen. Carbamatos de fórmula



o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo las sales de amonio cuaternario de fórmula (II)



así como procedimientos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia como antagonistas de receptores muscarínicos M3.

GRÁFICO



(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21)

NÚMERO DE SOLICITUD

P 20 020 1439

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(22)

FECHA DE PRESENTACIÓN

21-06-2002

(62)

PATENTE DE LA QUE ES
DIVISIONARIA

(71) SOLICITANTE (S) ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.

DOMICILIO Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, España

NACIONALIDAD española

(72) INVENTOR (ES) MARIA PRAT QUIÑONES, MARIA ANTONIA BUIL ALBERO y MARIA DOLORS
FERNANDEZ FORNER

(51) Int. Cl.

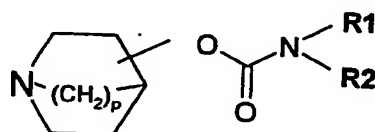
GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION

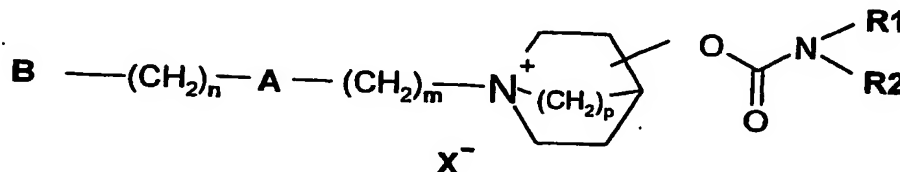
"NUEVOS CARBAMATOS DE QUINUCLIDINA Y COMPOSI-
CIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

(57) RESUMEN

Nuevos carbamatos de quinuclidina y composiciones
farmacéuticas que los contienen. Carbamatos de fórmula



o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo las
sales de amonio cuaternario de fórmula (II)



así como procedimientos para su preparación, las
composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en
terapia como antagonistas de receptores muscarínicos M3.

NUEVOS CARBAMATOS DE QUINUCLIDINA Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN

Esta invención se refiere a nuevos derivados de carbamatos de quinuclidina útiles en terapéutica, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Las nuevas estructuras de acuerdo con la invención son agentes antimuscarínicos con un efecto potente y duradero. En particular, estos compuestos presentan alta afinidad y selectividad por los receptores muscarínicos M3 con respecto a los M2. El subtipo M3 de receptor muscarínico está presente en glándulas y músculos lisos y hace de mediador de los efectos excitadores del sistema parasimpático en la secreción glandular y en la contracción del músculo liso visceral (Chapter 6, Cholinergic Transmission, in H.P. Rang et al., Pharmacology, Churchill Livingstone, New York, 1995).

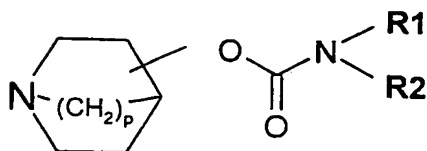
Se sabe que los antagonistas de M3 son útiles para tratar enfermedades caracterizadas por un aumento del tono parasimpático, por excesiva secreción glandular y por contracción del músculo liso (R.M. Eglen and S.S. Hegde, (1997), Drug News Perspect., 10(8):462-469).

Ejemplos de esta clase de enfermedades son las alteraciones respiratorias tales como obstrucción pulmonar crónica (COPD, abreviatura de la expresión inglesa Chronic Obstructive Pulmonary Disease), bronquitis, hiperreactividad bronquial, asma, tos y rinitis; alteraciones urológicas, tales como incontinencia urinaria, polaquiuria, vejiga neurogénica o inestable, citoespasmo y cistitis crónica; trastornos gastrointestinales, tales como síndrome de intestino irritable, colitis espástica, diverticulitis y ulceración péptica; y trastornos cardiovasculares, tales como la bradicardia sinusal inducida por el vago (Chapter 7, Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists, in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition, McGraw Hill, New York, 2001).

Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos o asociados con otros fármacos eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, pueden administrarse en combinación con agonistas β_2 , esteroides, fármacos antialérgicos, inhibidores de la fos-fodiesterasa IV y/o antagonistas del leucotrieno D4 (LTD4) para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de carbamato de quinuclidina con potente actividad antagonista de receptores muscarínicos M3 que pertenecen a la estructura general descrita en la fórmula (I) o son sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo sales cuaternarias de fórmula (II).

La fórmula (I) representa un carbamato con la siguiente estructura general:



en el que

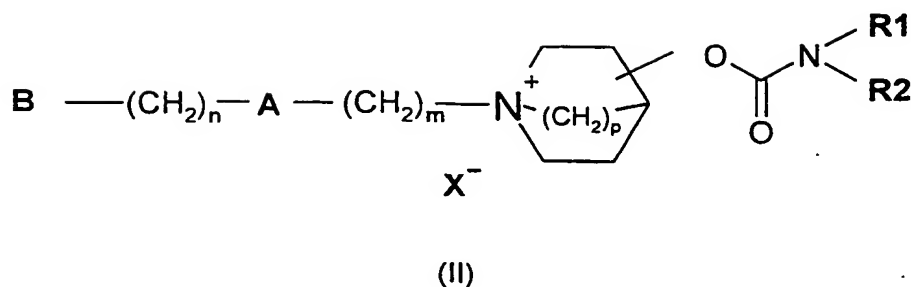
R1 representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, bencilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, tiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo;

- 10 R2 representa un grupo seleccionado de alquilo inferior opcionalmente sustituido, alqueniilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo saturado o insaturado, cicloalquilmetilo saturado o insaturado, fenilo, bencilo, fenetilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, tiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo, piridilo, y piridilmetilo; donde los restos carbocíclicos en los grupos cicloalquilo, cicloalquilmetilo, fenilo, bencilo o fenetilo
- 5 pueden estar opcionalmente con puente o fusionados a otro resto carbocíclico aromático saturado o insaturado o a un resto cíclico que comprende átomos de carbono y 1 ó 2 átomos de oxígeno;

- estando los grupos cíclicos presentes en R3 y R4 opcionalmente sustituidos con uno, dos o
- 0 tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, nitro, -NR'R'', -CO2R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'' o en los que R', R'' y R''' representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;

p es 1 ó 2 y el grupo carbamato está en las posiciones 2, 3 ó 4 del anillo azabíclico;

y sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo las sales de amonio cuaternario de fórmula (II)



5 en el que R1, R2 y p son como se han definido antes;

m es un número entero de 0 a 8;

n es un número entero de 0 a 4;

10

A representa un grupo seleccionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CR}'-$, $-\text{CR}'=\text{CH}-$, $-\text{CR}'\text{R}''-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ y $-\text{NR}'-$, en los que R' y R'' son como se han definido antes.

15

B representa un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado de alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, ciano, nitro, $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''$, cicloalquilo, fenilo, naftalenilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftalenilo, benzo[1,3]dioxolilo, heteroarilo o heterociclilo; siendo R' y R'' como se han definido antes; y en los que los grupos cíclicos representados por B están

20

opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, fenilo, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHCOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{COOR}'$; siendo R' y R'' como se han definido antes;

25

X^- representa un anión farmacéuticamente aceptable de un ácido mono o polivalente;

incluyendo todos los estereoisómeros de la fórmula (I) o (II) y sus mezclas;

con la condición que el compuesto de fórmula (I) no sea alguno de:

30

Éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido difenilcarbámico

Éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido etilfenilcarbámico

Otros objetivos de la presente invención son proporcionar procedimientos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorar por antagonismo de los receptores muscarínicos M3; y métodos de tratamiento de enfermedades susceptibles de mejorar por antagonismo de receptores muscarínicos M3, comprendiendo dichos métodos la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

En los compuestos de la invención se prefiere que al menos uno de R1 o R2 esté sustituido. Compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) o (II) son aquellos en los que cuando el grupo cíclico presente en R1 es no sustituido o tiene un solo sustituyente R2 tiene al menos un sustituyente. También son preferidos los compuestos en los que cuando R2 no está sustituido, el grupo cíclico presente en R1 tiene al menos dos sustituyentes.

J.L.G. Nilsson et al. describen en Acta Pharm. Suecica, 5:71-76 (1968) un grupo de carbamatos de quinuclidina con actividad antipalúdica, entre los cuales se mencionan el éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido difenilcarbámico y el éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido etilfenilcarbámico.

WO 02/00652 describe un grupo de compuestos que cae dentro de la estructura general de las fórmulas (I) o (II). Los compuestos específicos divulgados explícitamente en esa solicitud de patente están excluidos de la presente invención.

Así, en aquellos de compuestos de fórmula (I) como se describen anteriormente en los que:

p es 2;

el grupo carbamato está unido al anillo azabicyclico en la posición 3;

y R1 es un grupo indanilo no sustituido o un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluor, bromo, metilo, hidroxilo y ciano;

entonces R2 no puede ser uno de: ciclopropilmetilo no sustituido; ciclobutilmetilo no sustituido; ciclopentilmetilo no sustituido; ciclohexilmetilo sustituido opcionalmente con un metilo o un grupo isopropenilo; ciclohexenilo no sustituido; norbornenilo no sustituido; biciclo[2,2,1]heptanilo no sustituido; benzo[1,3]dioxolilo no sustituido; 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo no sustituido; bencilo no sustituido; un grupo bencilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de fluor, cloro, bromo, metoxi, metilo, trifluorometilo, etilo, tertbutilo, hidroxilo, hidroximetilo, ciano, aminocarbonilo, trifluorometoxi, benciloxi, isopropiloxi; y un grupo bencilo sustituido con tres átomos de fluor.

Además, en aquellos compuestos de fórmula (II) como se describen anteriormente en los que

p es 2;

el grupo carbamato está unido al anillo azoniabicclico en la posición 3 que tiene configuración (3R)-;

R1 es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con un átomo de fluor o un grupo metilo;

R2 es un grupo ciclohexilmetil no sustituido o un grupo bencilo opcionalmente sustituido con uno o tres átomos de fluor;

y X⁻ es yodo;

entonces, la secuencia B-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m- no puede ser un grupo metilo.

Más específicamente, los siguientes compuestos están excluidos explícitamente del ámbito de la presente invención:

Ioduro de (3R)-3-(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-metil-1-azoniabicclico[2.2.2]octano

Ioduro de (3R)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxy]-1-metil-1-azoniabicclico[2.2.2]octano

Ioduro de (3R)-3-(bencil-o-tolilcarbamoiloxy)-1-metil-1-azoniabicclico[2.2.2]octano

Ioduro de (3R)-1-metil-3-[o-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxy]-1-azoniabicclico[2.2.2]octano

Ioduro de (3R)-3-[(4-fluorobencil)-m-tolilcarbamoiloxy]-1-metil-1-azoniabicclico[2.2.2]octano

Ioduro de (3R)-3-[bencil-(2-fluorofenil)carbamoiloxy]-1-metil-1-azoniabicclico[2.2.2]octano

residuo de (3R)-3-[ciclohexilmetil-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Tal como se usa aquí, un grupo o resto alquilo, alquenilo o alquinilo puede ser lineal o ramificado, y es típicamente un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo inferior. Un grupo alquilo inferior contiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, átomos de carbono. Ejemplos incluyen grupos metilo, etilo, propilo, incluyendo i-propilo, butilo, incluyendo n-butilo, sec-butilo y terc-butilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo o 1-etilbutilo. Más preferiblemente, un grupo alquilo inferior contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo alquenilo o alquinilo inferior contiene 2 a 8, preferiblemente 2 a 6, átomos de carbono. Ejemplos incluyen grupos vinilo, alilo, 1-propenilo, 4-pentenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo o 3-butinilo. Más preferiblemente, un grupo alquenilo o alquinilo inferior contiene 2 a 4 átomos de carbono.

Los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo inferiores opcionalmente sustituidos mencionados aquí incluyen grupos alquilo, alquenilo o alquinilo inferiores, lineales o ramificados, como se definieron anteriormente, que pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo por 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando dos o más sustituyentes están presentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente. El(los) sustituyente(s) son típicamente átomos halógenos, preferiblemente átomos de flúor, y grupos hidroxilo o alcoxi.

Los grupos alcoxi y alquiltio mencionados aquí son típicamente grupos alcoxi y alquiltio inferiores, es decir, grupos que contienen de 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, siendo la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, y estando opcionalmente sustituida en cualquier posición con uno o más sustituyentes, por ejemplo con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Cuando dos o más sustituyentes están presentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferente. El(los) sustituyente(s) son típicamente átomos halógenos, lo más preferiblemente átomos de flúor, y grupos hidroxilo. Los grupos alcoxi opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o 2-hidroxipropoxi. Los grupos alquiltio opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, sec-butiltio, t-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio o 2-hidroxipropiltio.

Los grupos cíclicos mencionados aquí incluyen, a menos que se especifique otra cosa, grupos carbocíclicos y heterocíclicos. Los grupos cíclicos pueden contener uno o más anillos. Los grupos carbocíclicos pueden ser aromáticos o alicíclicos, por ejemplo grupos cicloalquilo. Los grupos heterocíclicos también incluyen grupos heteroarilo.

Los grupos cicloalquilo y los grupos alicíclicos mencionados aquí, a menos que se especifique otra cosa, contienen típicamente de 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo y anillos alicíclicos de 3 a 7 átomos de carbono incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Tal como se usa aquí, un grupo aromático contiene típicamente de 5 a 14, preferiblemente de 5 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos aromáticos incluyen fenilo y naftalenilo.

Un grupo heterocíclico o heteroaromático mencionado aquí es típicamente un grupo de 5 a 10 miembros, tal como un grupo de 5, 6 ó 7 miembros, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O. Típicamente, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos están presentes, preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos. Un grupo heterocíclico o heteroaromático puede ser un único anillo o dos o más anillos fusionados, en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, indolinilo, isoindolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo y tienilo. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, piridinilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, triazolilo y pirazolilo.

Tal como se usa aquí, un átomo halógeno incluye un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo.

En los compuestos de amonio cuaternario de la presente invención, incluyendo aquellos representados por la fórmula (II), un equivalente de un anión (X^-) está asociado con la carga positiva del átomo N. X^- puede ser un anión de diversos ácidos minerales, tales como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato,

succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluénsulfonato. X^- es preferiblemente un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, metanosulfonato, maleato, oxalato o succinato. Más preferiblemente, X^- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

Compuestos preferidos de fórmula (I) de acuerdo con la invención tal y como se ha definido anteriormente son aquellos en los que R_1 representa un grupo seleccionado de 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, bencilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, tiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo; estando los grupos cíclicos presentes en R_1 sustituidos opcionalmente por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$; donde R' , R'' y R''' cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

También son preferidos los compuestos de fórmula (I) tal y como se han definido anteriormente en los que R_2 representa un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo saturado o insaturado, fenilo, fenetilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, tiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo, piridilo, y piridilmetilo o grupo cicloalquilmetilo saturado o insaturado que tiene al menos un sustituyente y es seleccionado de ciclopropilmetilo sustituido, ciclobutilmetilo sustituido y ciclopropilmetilo sustituido; los sustituyentes de los grupos cíclicos presentes en R_2 siendo uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$; donde R' , R'' y R''' cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

Compuestos preferidos de fórmula (II) de acuerdo con la invención tal y como se ha definido anteriormente son aquellos en los que R_1 representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, tiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo, furan-2-ilmetilo o furan-3-ilmetilo, estando los grupos cíclicos presentes en R_1 opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes

seleccionados de fluor, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo, etilo, tert-butilo, hidroxilo y ciano.

En las realizaciones particularmente preferidas R1 representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 5-metilfuran-2-ilmetilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-metil-tiofen-2-ilmetilo, 4,5-dimetil-tiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo, 5-metil-furan-2-ilmetilo, 5-metil-2-trifluorometil-furan-3-ilmetilo, y 2,5-dimetil-furan-3-ilmetilo.

También son preferidos los compuestos de fórmula (II) tal y como se han definido anteriormente en los que R2 representa un grupo pent-4-enilo, pentilo, butilo, alilo, bencilo, tiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, fenetilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo o ciclohexilmetilo. siendo los grupos cíclicos presentes R2 opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados de fluor, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo, etilo, tert-butilo, hidroxilo y ciano.

En las realizaciones particularmente preferidas R2 representa un grupo seleccionado de 3-fluorobencilo, 2,4,5-trifluorobencilo, 3,4,5-trifluorobencilo, 5-bromotiofen-2-ilmetilo, 3,4-dimetoxifeniletilo, 3-metiltiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo, 4-bromo-5-metiltiofen-2-ilmetilo, 4,5-dimetilfuran-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, 2-fluoro-4-metoxibencilo, 2-(4-fluorofenil)etilo, butilo, pent-4-enilo y ciclopentilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula (II) son aquellos en los que A es $-CH_2-$, m y n son ambos 0, y B representa un grupo seleccionado de alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, ciano, nitro, $-CH=CR'R''$, $-C(O)OR'$, $-OC(O)R'$, $-SC(O)R'$, $-C(O)NR'R''$, $-NR'C(O)OR''$, $-NR'C(O)NR''$, cicloalquilo, fenilo, naftanelilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftanelilo, benzo[1,3]dioxolilo, heteroarilo o heterociclilo siendo R' y R'' como se han definido anteriormente y en el que los grupos cíclicos representados por B están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, fenilo, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'R''$, $-NHCOR'$, $-CONR'R''$, $-CN$, $-NO_2$ y $-COOR'$; siendo R' y R'' como se han definido antes;

En otras realizaciones de la fórmula (II) A es $-CH_2-$, B es como se ha definido anteriormente y al menos uno de m o n no es 0.

También son preferidos los compuestos de fórmula (II) en los que B representa un grupo tiofen-2-ilo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de átomos halógenos, o grupos hidroxilo, metilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHCOMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOMe}$, o $-\text{CF}_3$. Los compuestos más preferidos son aquellos en los que B representa un grupo fenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo o tiofen-2-ilo.

En los compuestos de fórmula (II) particularmente preferidos n es 0 ó 1; m es un número entero de 1 a 6; y A representa un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NMe}-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$. Los compuestos más preferidos son aquellos en los que m es 1, 2 ó 3 y A representa un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, o $-\text{O}-$.

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (II) la secuencia $\text{B}-(\text{CH}_2)_n-\text{A}-(\text{CH}_2)_m-$ representa un grupo seleccionado de 3-fenoxipropil, 2-fenoxietilo, 3-fenilalilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 3-(3-hidroxifenoxi)propilo, 3-(4-fluorofenoxi)propilo, 3-tiofen-2-ilpropilo, alilo, heptilo, 3-cianopropilo y metilo.

X^- representa en las realizaciones preferidas de la fórmula (II) un anión cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanesulfonato.

También se prefieren los compuestos de fórmula (I) o (II) en los que p es 2 y/o en los que el anillo azabíclico está sustituido en la posición 3.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) y sus sales, como las representadas por la fórmula (II), pueden tener uno o más átomos asimétricos. Se incluyen todos los estereoisómeros posibles, como por ejemplo los compuestos de fórmula (I) o (II) en los que el carbono en posición 3 del anillo azabíclico puede tener configuración R o S. Todos los isómeros individuales y las mezclas de isómeros están comprendidos en el ámbito de la presente invención.

Los siguientes compuestos de fórmula general (I) tienen la intención de ilustrar el ámbito general de la presente invención.

Éster (3R)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (3-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbámico
 Éster (3R)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido m-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbámico

- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido ciclohexilmetil-(2-fluorofenil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (5-bromotiofen-2-ilmetil)-(2,4,5-trifluorofenil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (4-fluoro-2-metilfenil)-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)tiofen-3-ilmetilcarbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido tiofen-3-ilmetil-(2,4,5-trifluorobencil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (4-bromo-5-metiltiofen-2-ilmetil)-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (4,5-dimetilfuran-2-ilmetil)-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido furan-3-ilmetil-(5-metil-2-trifluorometilfuran-3-ilmetil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (2,5-dimetilfuran-3-ilmetil)-(2-fluoro-4-metoxibencil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido [2-(4-fluorofenil)etil]-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido butil-(2,5-difluorofenil)carbámico
- Éster (3R)-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (2,6-difluorofenil)pent-4-enilcarbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido ciclopentil-(4,5-dimetiltiofen-2-ilmetil)carbámico
- Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido bencilfenilcarbámico
- Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido bencil(4-fluorofenil)carbámico
- Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido bencil-p-tolilcarbámico
- Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido butilfenilcarbámico
- Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido feniltiofen-2-ilmetilcarbámico
- Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido fenetilfenilcarbámico
- Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido pentilfenilcarbámico
- Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido pent-4-enilfenilcarbámico
- Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido feniltiofen-3-ilmetilcarbámico



- 2 Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido butiltiofen-2-ilmetilcarbámico
 Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido bis-tiofen-2-ilmetilcarbámico
 Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido furan-2-il metil-2-tiofen-2-ilmetilcarbámico
 Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido aliltiofen-2-ilmetilcarbámico
 5 Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido ciclopentiltiofen-2-ilmetilcarbámico
 Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido furan-2-ilmetilfenilcarbámico
 Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido bis-furan-2-ilmetilcarbámico
 Ester 1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-ílico del ácido bencilfenilcarbámico
 Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ílico del ácido bencilfenilcarbámico
 10 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las siguientes sales de fórmula general (II) tienen la intención de ilustrar el ámbito general de la presente invención.

- 5 Bromuro de (3R)-3-[(3-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 Bromuro de (3R)-3-[(3-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 Bromuro de (3R)-1-(2-fenoxietil)-3-[m-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 0 Bromuro de (3R)-1-(3-fenilpropil)-3-[m-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 Bromuro de (3R)-3-[(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 5 Bromuro de (3R)-3-[ciclohexilmetil-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 Bromuro de (3R)-3-[ciclohexilmetil-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 Bromuro de (3R)-1-alil-3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 Trifluoroacetato de (3R)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)-(2,4,5-trifluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 Trifluoroacetato de (3R)-3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-(4-etoxicarbonilbutil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
 Trifluoroacetato de (3R)-3-[(4-fluoro-2-metilfenil)-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

- Trifluoroacetato de (3R)-3-[(3-fluoro-4-metoxifenil)tiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi]-1-(3-fenilalil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-1-fenetil-3-[tiofen-3-ilmetil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- 5 Trifluoroacetato de (3R)-3-[(4-bromo-5-metiltiofen-2-ilmetil)-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-3-[(4,5-dimetilfuran-2-ilmetil)-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-3-[furan-3-ilmetil-(5-metil-2-trifluorometilfuran-3-ilmetil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- 10 Trifluoroacetato de (3R)-3-[(2,5-dimetilfuran-3-ilmetil)-(2-fluoro-4-metoxibencil)carbamoiloxi]-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-1-alil-3-[2-(4-fluorofenil)etil]-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- 15 Trifluoroacetato de (3R)-3-[butil-(2,5-difluorofenil)carbamoiloxi]-1-heptil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-cianopropil)-3-[(2,6-difluorofenil)pent-4-enilcarbamoiloxi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-3-[ciclopentil-(4,5-dimetiltiofen-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-metil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- 20 Bromuro de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilalil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Bromuro de 1-alil-3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicciclo [2.2.2]octano
- Bromuro de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-fenetil-1-azonia bicciclo[2.2.2]octano
- Bromuro de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- 25 Bromuro de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Bromuro de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Bromuro de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilalil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Bromuro de 1-alil-3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicciclo [2.2.2]octano
- Bromuro de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- 30 Bromuro de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Bromuro de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- Bromuro de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-tiofen-2-ilpropil) -1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
- 35 Bromuro de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

- Bromuro de 3-(R)(feniltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano
- Bromuro de 1-(2-fenoxietil)-3-(R)-(feniltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano
- 5 Bromuro de 1-alil-3-(R)(feniltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano
- Tifluoroacetato de 3-(R)(feniltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano
- Trifluoroacetato de 1-heptil-3-(R)(pent-4-enilfenilcarbamoiloxi) -1-azoniabicciclo[2.2.2] octano
- Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)-(feniltiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano
- Bromuro de 3-(R)(feniltiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano
- 10 Bromuro de 1-(2-fenoxietil)-3-(R)(feniltiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano
- Bromuro de 3-(R)(bis-tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano
- 5 Bromuro de 3-(R)(bis-tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano
- Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)(aliltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano
- Trifluoroacetato de 3-(R)(ciclopentiltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano
- 11 Trifluoroacetato de 3-(R)(furan-2-ilmetilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo [2.2.2] octano
- Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)(bis-furan-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano

Compuestos individuales de fórmula (I) particularmente preferidos incluyen a:

- Éster (3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilico del ácido [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilico del ácido (5-bromotiofen-2-ilmetil)-(2,4,5-trifluorofenil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilico del ácido (4-fluoro-2-metilfenil)-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilico del ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)tiofen-3-ilmetilcarbámico
- Éster (3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ilico del ácido tiofen-3-ilmetil-(2,4,5-trifluorobencil)carbámico

Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (4-bromo-5-metiltiofen-2-ilmetil)-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbámico

Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (4,5-dimetilfuran-2-ilmetil)-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbámico

5 Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido furan-3-ilmetil-(5-metil-2-trifluorometilfuran-3-ilmetil)carbámico

Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (2,5-dimetilfuran-3-ilmetil)-(2-fluoro-4-metoxibencil)carbámico

10 Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido [2-(4-fluorofenil)etil]-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbámico

Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido butil-(2,5-difluorofenil)carbámico

Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (2,6-difluorofenil)pent-4-enilcarbámico

Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido ciclopentil-(4,5-dimetiltiofen-2-ilmetil)carbámico

15

Compuestos individuales de fórmula (II) particularmente preferidos incluyen a:

Bromuro de (3R)-3-[(3-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

20 Bromuro de (3R)-3-[(3-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-(2-fenoxietil)-3-[m-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

25 Bromuro de (3R)-1-(3-fenilpropil)-3-[m-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-3-[(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Bromuro de (3R)-1-alil-3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

30 Trifluoroacetato de (3R)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)-(2,4,5-trifluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

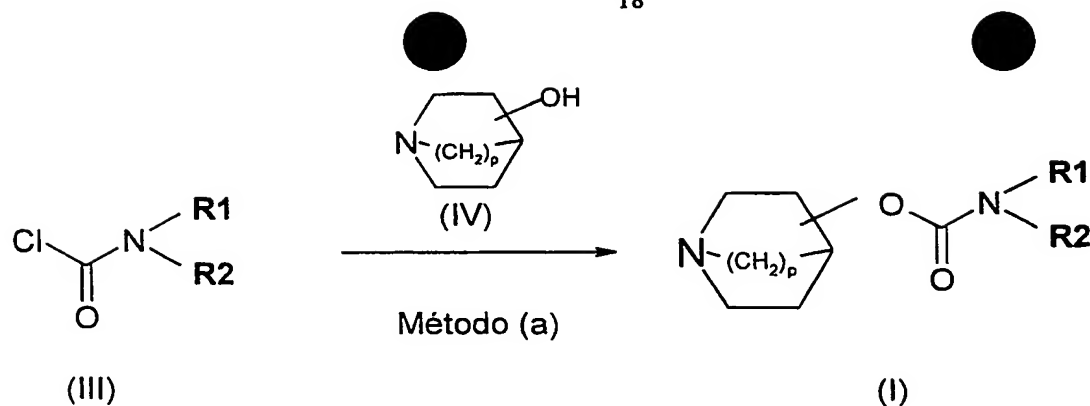
Trifluoroacetato de (3R)-3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-(4-etoxicarbonilbutil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

35 Trifluoroacetato de (3R)-3-[(4-fluoro-2-metilfenil)-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

- Trifluoroacetato de (3R)-3-[(3-fluoro-4-metoxifenil)tiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi]-1-(3-fenilalil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-1-fenetil-3-[tiofen-3-ilmetil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-3-[(4-bromo-5-metiltiofen-2-ilmetil)-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-3-[(4,5-dimetilfuran-2-ilmetil)-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-3-[furan-3-ilmetil-(5-metil-2-trifluorometilfuran-3-ilmetil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-3-[(2,5-dimetilfuran-3-ilmetil)-(2-fluoro-4-metoxibenzil)carbamoiloxi]-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-1-alil-3-[2-(4-fluorofenil)etil]-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-3-[butil-(2,5-difluorofenil)carbamoiloxi]-1-heptil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-cianopropil)-3-[(2,6-difluorofenil)pent-4-enilcarbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-3-[ciclopentil-(4,5-dimetiltiofen-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

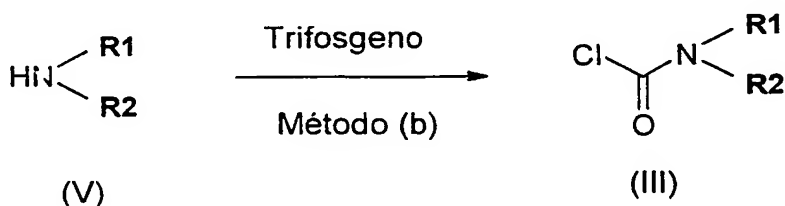
La presente invención también se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmulas (I) y (II).

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse según el método (a) ilustrado en el siguiente esquema y detallado en la sección experimental.



En las fórmulas (I), (III) y (IV), R_1 , R_2 y p son como se ha definido anteriormente.

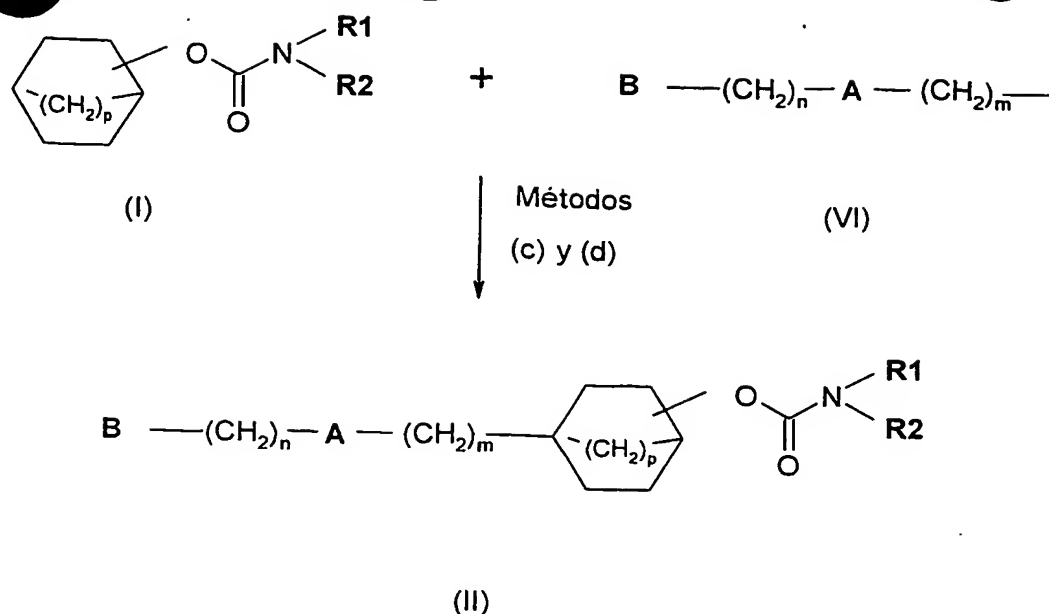
Los compuestos de fórmula general (III) pueden prepararse a partir de las correspondientes aminas secundarias siguiendo el método estándar (b) descrito en la bibliografía.



Las aminas de fórmula general (V) que no son comercialmente asequibles se pueden preparar por síntesis según métodos estándar, como alquilación de anilinas o alquilación reductiva. Por ejemplo, aminas en donde R_1 es tiofen-2-ilmetilo sustituido o furan-2-ilmetilo sustituido y R_2 es como se ha definido anteriormente, se pueden obtener mediante una alquilación reductiva. El correspondiente aldehído se trata con la correspondiente amina primaria para formar la imina, la cual se reduce con borohidruro sódico en MeOH para obtener la amina secundaria.

Los carbamatos de fórmula (I) pueden convertirse a sales farmacéuticamente aceptables por métodos conocidos. Típicamente, un carbamato de fórmula (I) se trata con un ácido orgánico o inorgánico, tal como fumárico, tartárico, succínico o clorhídrico.

Los derivados de amonio cuaternario de fórmula general (II), pueden ser preparados por reacción de un agente alquilante de fórmula general (VI) con compuestos de fórmula general (I), como se describe en el siguiente esquema. En las fórmulas (I), (II) y (VI), R_1 , R_2 , A, B, X, n, m y p son como se ha definido anteriormente.



En la fórmula (VI), W representa cualquier grupo saliente adecuado, como un grupo X tal como se ha definido anteriormente. Preferentemente, W representa un grupo X.

Esta reacción de alquilación puede ser llevada a cabo según dos procedimientos experimentales diferentes, (c) y (d) que se describen en la sección experimental. En particular el método (d) se refiere a un nuevo procedimiento experimental, que usa metodologías de extracción en fase sólida que permite la preparación en paralelo de varios compuestos. Si W representa un grupo diferente a X, la sal de amonio cuaternario de fórmula (II) se obtiene a partir del producto del método (c) o (b) por una reacción de intercambio según métodos estándares que sustituyen el anión W^- por el anión deseado X^- .

Los métodos (c) y (d) se describen en la sección experimental. Los compuestos de fórmula general (VI) que no son comercialmente asequibles se han preparado por síntesis según métodos estándar. Por ejemplo, compuestos en donde $n = 0$ y $A = -O-$, $-S-$ o $-NR_4$, en donde R_4 es como se ha definido anteriormente, se obtienen por reacción del derivado aromático correspondiente o su sal potásica con un agente alquilante de fórmula general $Y-(CH_2)_m-X$, en donde X puede ser un halógeno e Y puede ser un halógeno o un ester sulfonato. En otros ejemplos, compuestos de fórmula general (VI), donde $n \geq 1$ se sintetizan a partir del correspondiente derivado alcohólico de fórmula general (VII) por métodos conocidos.



(VII)

Los compuestos de fórmula (IV) pueden ser:

- 5 4-hidroxi-1-azabicyclo[2.2.1]heptano, descrito en WO150080
 4-hidroxi-1-azabicyclo[2.2.2]octano, descrito en Grob, C.A. et.al. Helv.Chim.Acta (1958), 41, 1184-1190
 (3R)-3-hidroxi-1-azabicyclo[2.2.2]octano o (3S)-3-hidroxi-1-azabicyclo[2.2.2]octano, descrito en Ringdahl, R. Acta Pharm Suec. (1979), 16, 281-283 y comercialmente asequible de CU
 10 Chemie Uetikon GmbH.

Las estructuras de los compuestos preparados se confirmaron por ^1H -RMN y EM. Las RMN se registraron utilizando un Varian 300 MHz y los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) utilizando tetrametil silano como referencia interna. La pureza se determinó mediante HPLC, utilizando cromatografía en fase reversa en un
 15 instrumento Waters, obteniéndose valores superiores al 95%. Los iones moleculares se obtuvieron por espectrometría de masas con ionización por electrospray en un instrumento Hewlett Packard.

Las determinaciones por HPLC-MS se realizaron en un aparato Gilson equipado con una bomba binaria (Gilson321); un desgasificador a vacío (Gilson 864); un inyector-colector de fracciones (Gilson 215); dos módulos de inyección, analítico y preparativo (Gilson 819);
 20 una válvula (Gilson Valvemate 7000); un difusor de flujo a 1/1000 (Acurate by LC Packings); una bomba auxiliar (Gilson 307); un detector diode array (Gilson 170) y un detector MS (quadrupole Thermoquest Finnigan aQa, espectrómetro de masas con ionización por ES y APCI). El HPLC-MS se controlaba mediante un PC IBM.

25

Método (a)

Preparación del ester (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido butilfenilcarbámico.
 0,65 g (28,50 mmol) de sodio se añade a 70 ml de tolueno seco. La suspensión se calienta a
 30 reflujo bajo vigorosa agitación. Cuando todo el sodio se ha fundido, se añade 3,60 g (28,30 mmol) de (3R)-3-hidroxi-1-azabicyclo[2.2.2]octano y se continúa agitando durante 2 horas, en cuyo tiempo todo el sodio ha reaccionado formando el alcoholato. Entonces se añade

Se añaden lentamente 6,00 g (28,30 mmol) de cloruro de fenilbutilcarbamilato (Intermedio I-1) disuelto en 30 ml de tolueno. La mezcla se calienta a reflujo durante una hora, y entonces la reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtra y el filtrado se evapora. Se añade éter al residuo y se agita durante 10 minutos. La suspensión se filtra y el filtrado se concentra al vacío hasta obtener 7,18 g de un aceite marrón. Este producto se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, cloroformo/etanol/hidróxido amónico 140:8:1) obteniéndose 1,78 g (5,89 mmol) (22%) de un producto puro, cuya estructura se confirma por $^1\text{H-NMR}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,9 (m, 3H), 1,3 (m, 4H), 1,5 (m, 4H), 1,9 (s, 1H), 2,7 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 3,7 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H); MS $[\text{M}+1]^+$: 303.

Preparación del ester (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido ciclopentiltiofen-2-ilmetilcarbámico.

0,57 g (24,59 mmol) de sodio se añade a 70 ml de tolueno seco. La suspensión se calienta a reflujo bajo vigorosa agitación. Cuando todo el sodio se ha fundido, se añade 3,11 g (24,42 mmol) de (3R)-3-hidroxi-1-azabicyclo[2.2.2]octano y se agita durante 2 horas, en cuyo tiempo todo el sodio ha reaccionado para formar el alcoholato. Entonces se añade lentamente 4,96 g (20,35 mmol) de cloruro de ciclopentiltiofen-2-ilmetilcarbamilato (Intermedio I-2) disuelto en 30 ml de tolueno. La mezcla se calienta a reflujo durante cinco horas, y entonces la reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtra y el filtrado se lava con agua. La capa orgánica se extrae con HCl al 20% y la capa acuosa se basifica con NaOH 8N y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora. El aceite obtenido (4,50 g) se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, cloroformo/etanol/hidróxido amónico 225:8:1) obteniéndose 2,25 g (6,73 mmol) (33%) de un producto puro, cuya estructura se confirma por $^1\text{H-NMR}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ 1,20-1,40 (m, 1H), 1,45-1,72 (m, 11H), 1,89 (bs, 1H), 2,45-2,62 (m, 5H), 3,03-3,10 (m, 1H), 4,22 (bs, 1H), 4,50-4,63 (m, 3H), 6,93-6,99 (m, 2H), 7,38 (m, 1H); MS $[\text{M}+1]^+$: 335.

Preparación del ester 1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-ílico del ácido bencilfenilcarbámico.

En un matraz con atmósfera de nitrógeno se adicionan 3 ml de THF y 150 mg (1,33 mmoles) de 4-hidroxi-1-azabicyclo[2.2.1]heptano. La suspensión se enfría a -60°C y se añaden gota a gota 0,7 ml (1,46 mmoles) de LDA. Finalizada la adición se deja subir la temperatura a 0°C y se mantiene durante dos horas. A continuación se adicionan en 30 minutos, 295 mg (1,20 mmoles) de cloruro de bencilfenilcarbamilato disueltos en 2 ml de THF. Se deja alcanzar

temperatura ambiente y se mantiene agitando la mezcla de reacción durante 18 horas. La suspensión se filtra y el filtrado se concentra a vacío. El residuo obtenido se extrae con diclorometano y agua. La fase orgánica se extrae con HCl 2N y la fase acuosa se basicifica con NaOH 8N y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ anhidro y se evaporan. El aceite obtenido (162 mg) se purifica a través de HPLC-MS obteniéndose 4.86 mg (0.015 mmoles) (1.3%) de un producto puro en forma de formiato, cuya estructura se confirma por ¹H-NMR.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1,86 (m, 4H), 2,65 (s, 2H), 2,77 (bs, 2H), 3,03 (bs, 2H), 4,84 (s, 2H), 7,14-7,32 (m, 10H), 8,19 (s, 1H); MS [M-HCOO]⁺: 323.

Ester (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido m-Tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbámico

0.69 g (30 mmol) de sodio (en porciones pequeñas) se añaden a 140 ml de tolueno seco y la suspensión se calienta a reflujo bajo vigorosa agitación. Cuando todo el sodio se funde se añaden 3,78 g (29,73 mmol) de (3R)-3-hidroxi-1-azabicyclo[2.2.2]octano en cinco porciones, y la suspensión obtenida se calienta a reflujo durante 2 horas, al cabo de las cuales todo el sodio ha reaccionado para formar el alcoholato. Una solución de 8,11 g (25,85 mmol) de cloruro de m-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbámico (Intermedio I-3) en 60 ml de tolueno se añade entonces lentamente. La mezcla obtenida se calienta a reflujo bajo agitación a temperatura ambiente durante 64 horas más. Después de este tiempo la mezcla de la reacción se filtra y la solución obtenida se extrae con ClH 2N (2 x 125 ml). Las capas acuosas se combinan, se alcalinizan con K₂CO₃ sólido y se extraen con CHCl₃. La capa orgánica se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora. El aceite obtenido (6,30 g) se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, cloroformo/etanol 5:1) para obtener 3,05 g (29,2%) de producto puro en forma de aceite, cuya estructura se confirma por ¹H-NMR.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,22-1,40 (m, 1H), 1,40-1,60 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,60-2,90 (m, 5H), 3,17-3,26 (m, 1H), 4,78-4,83 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,82-7,0 (m, 3H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H).

MS [M+1]⁺: 405

Método (b)

Los cloruro de carbámico de fórmula general (III) se preparan según procedimientos descritos en la bibliografía: M. Saraswati et al. Drug Development Research (1994), 31,

142-146; G. M. Shutske et al. J. Heterocycl. Chem. (1990), 27, 1617; GB 1246606; US 2762796.

Intermedio I-1 - Preparación del cloruro de butilfenilcarbamil.

A una solución de 6,72 g (45 mmol) de butilfenilamina en 50 ml de cloruro de metileno enfriada a 10 °C se añade lentamente con agitación 6,67 g (22,5 mmol) de trifosgeno en 40 ml de cloruro de metileno. La reacción se continua a temperatura ambiente durante 27 horas. El disolvente se evapora y el residuo se extrae dos veces con n-hexano. La solución orgánica se concentra al vacío obteniéndose 9,11 g (43,03 mmol) de un aceite amarillo (96%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,9 (m, 3H), 1,3 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 3,7 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H).

Intermedio I-2 - Preparación del cloruro de ciclopentiltiofen-2-ilmetilcarbamil.

A una solución de 5,0 g (27,58 mmol) de ciclopentiltiofen-2-ilmetilamina en 40 ml de cloruro de metileno a 10 °C se añade lentamente con agitación 4,09 g (13,79 mmol) de trifosgeno en 35 ml de cloruro de metileno. La reacción se continua a temperatura ambiente durante 64 horas, se calienta a reflujo durante 4 horas y se continua 25 horas más a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y el residuo se extrae con n-hexano. La solución orgánica se concentra obteniéndose 4,96 g (20,34 mmol) de un aceite marrón (74%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,4 (m, 8H), 4,2 (bs, 1H), 4,5 (m, 2H), 6,8-7,3 (m, 3H).

Intermedio I-3 - Preparación de cloruro de m-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamil

A una solución de 6,5 g (25,87 mmol) de m-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)amina (preparada a partir de 2,4,5-trifluorobenzaldehído y m-tolilamina por alquilación reductiva) en 45 ml de cloruro de metileno, enfriada a -10 °C, se le añadió lentamente y con agitación, una solución de 3,84 g (12,94 mmol) de trifosgeno en 25 ml de cloruro de metileno. La reacción se llevó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas a esta temperatura y a continuación se llevó a reflujo durante 10 horas. Pasado este tiempo, se disolvió el sólido formado durante el proceso. Se evaporó el disolvente y se trató el residuo con n-hexano a -25°C. La parte soluble se separó y se filtró. El filtrado se concentró al vacío obteniéndose 8,2 g del producto final en forma de aceite. Se confirmó la estructura por ¹H-NMR.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,30 (s, 3H), 4,85 (s, 2H), 6,70-7,10 (m, 3H), 7,10-7,40 (m, 3H).

Intermedio I-4 - Preparación de [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(5-metilfuran-2-ilmetil)amina

A una solución de 4,82 g (26,6 mmol) de 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina y 3,0 g (27,2 mmol) de 5-metilfuran-2-carbaldehído en 65 ml de EtOH, se le añadió 18,3 g de tamiz molecular

(0.3 nm) y la mezcla se llevó a reflujo durante 4 horas. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La solución obtenida se concentró al vacío hasta obtener un aceite. Este aceite se disolvió en 65 ml de MeOH y se le añadieron 1,01 g (26,6 mmol) de NaBH₄ en pequeñas porciones, manteniendo la temperatura de la reacción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 16 horas más. Pasado este tiempo, se evaporó el disolvente al vacío y se trató el residuo con 150 ml de agua y se extrajo dos veces con éter. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ anhidrido, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad obteniéndose 6,05 g (82,6%) del producto del enunciado en forma de aceite.

MS [M+1]⁺: 276

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,25 (s, 3H), 2,70-2,95 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,85 (dos singuletes, 6H), 5,85 (m, 1H), 6,02 (m, 1H), 6,70-6,85 (m, 3H).

Intermedio I-5 - Preparación de (5-bromotiofen-2-ilmetil)-(2,4,5-trifluorofenil)amina

A una solución de 2 g (13,6 mmol) de 2,4,5-trifluorofenilamina y 2,66 g (13,9 mmol) de 5-bromotiofen-2-carbaldehído en 30 ml de EtOH, se añadieron 9,4 g de tamiz molecular (0,3 nm) y la mezcla se llevó a reflujo durante 20 horas. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. El aceite obtenido se disolvió en 30 ml de MeOH y se añadieron 0,51 g (13,6 mmol) de NaBH₄ en pequeñas porciones, manteniendo la temperatura de reacción a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 horas más. Pasado este tiempo, se evaporó el disolvente al vacío y se trató el residuo con 100 ml de agua y se extrajo dos veces con éter. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidrido, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad obteniéndose 3,2 g de un aceite. Éstos 3,2 g se combinaron con 3,5 g obtenidos en una subsecuente preparación y se purificó el producto total obtenido (6,7 g) por cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de hexano/AcOEt 5:1 → 1:1 como eluyente. Se combinaron las diferentes fracciones dando 0,95 g del producto de interés en forma de aceite (rendimiento global 8,2%).

MS [M+1]⁺: 321,323

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4,10 (bs, NH, 1H), 4,40 (s, 2H), 6,40-6,65 (m, 1H), 6,75-7,10 (m, 3H).

Método (c)

Preparación del bromuro de (3R)-3-(bis-tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azoniabicyclo [2.2.2]octano.

Se mezclan 0,54 g (1,5 mmol) del ester (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido bis-tiofen-2-ilmetilcarbámico, 7,5 ml de tetrahidrofurano y 0,46 g (2,25 mmol) de 2-(3-

propil) tiofeno. La solución se calienta a reflujo durante 4 horas y se continua agitando a temperatura ambiente durante 116 horas. Se añade éter y la suspensión se agita durante 30 minutos. El disolvente se extrae y se añade más éter. Este procedimiento se repite varias veces para eliminar el agente alquilante. Finalmente la suspensión se filtra y el residuo se seca en una estufa al vacío. Se obtiene 0.69 g (1,22 mmol) (81%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) : δ 1,78-2,10 (m, 6H), 2,34 (bs. 1H), 2,82 (m, 2H), 3,21-3,46 (m, 7H), 3,89 (m, 1H), 4,54 (m, 4H), 5,06 (m, 1H), 6,95-7,01 (m, 4H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,38-7,49 (m, 3H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 487; mp : 143 °C.

10 **Preparación de bromuro de (3R)-1-(2-fenoxietil)-3-[m-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamoilo]xi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano**

Se mezclaron 0,300 g (0,742 mmol) de éster (3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido m-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbámico, 7,0 ml de tetrahidrofurano y 0,253 g (1,258 mmol) de (2-bromoetoxi)benceno. La solución se llevó a reflujo durante 55 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. Pasado este tiempo, se evaporó el disolvente al vacío. Se añadió éter y la mezcla se agitó hasta obtenerse un sólido. Este sólido se trató varias veces con éter con el fin de eliminar el agente alquilante residual. Finalmente se filtró la suspensión y el sólido obtenido se lavó con éter y se secó. Se obtuvieron 0,34 g (75,5%). p.f.: 137,3-139,1°C

0 MS $[\text{M-Br}]^+$: 525

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,40-1,70 (m, 1H), 1,70-2,05 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,40-3,80 (m, 6H), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 6,95-7,30 (m, 7H), 7,30-7,60 (m, 4H).

5 **Preparación de bromuro de (3R)-1-alil-3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbamoilo]xi]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano**

0,300 g (0,7 mmol) de éster (3R)-1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbámico (Ejemplo 12) se disolvieron en 5 ml de CHCl_3 y 3,5 ml de acetonitrilo. A esta solución, se le añadieron 0,30 ml (0,423 g, 3,5 mmol) de bromuro de alilo, y la mezcla se agitó durante 21 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . Se evaporaron los disolventes. Se trató el residuo varias veces con éter hasta obtener un aceite, que fue redissuelto en CHCl_3 y evaporado hasta sequedad para dar 0,365 g (94,8 %) de producto de referencia.

MS $[\text{M-Br}]^+$: 469

Método (d)

Preparación del trifluoroacetato de (3R)-1-heptil-3-(feniltiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabíciclo[2.2.2] octano

30 mg (0,08 mmols) del ester (3R)-1-aza-bíciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido feniltiofen-3-ilmetilcarbámico se disuelven en 1 ml de DMSO. Se añaden a esta solución 75 mg (0,40 mmol) de bromuro de heptilo. Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla se purifica por extracción en fase sólida con un cartucho intercambiador de cationes Mega Bond Elut, previamente condicionado a pH 7,5 con tampón NaH_2PO_4 0,1 M. La mezcla de reacción se adiciona al cartucho y se lava primero con 2 ml de DMSO y posteriormente tres veces con 5 ml de CH_3CN , eluyendo todos los materiales de partida. El derivado amónico se eluye con 5 ml de una solución de TFA 0,03 M en $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CHCl}_3$ (2:1). Esta solución se neutraliza con 300 mg de poli(4-vinilpiridina), se filtra y se evapora a sequedad. Se obtiene 12 mg (34%) de el compuesto de referencia. ^1H - NMR (DMSO-d_6): δ 0,88 (m, 3H), 1,28 (m, 8H), 1,60-2.19 (m, 7H), 3,00-3,41 (m, 7H), 3,83 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,99 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,21-7,39 (m, 6H), 7,49-7,52 (m, 1H): MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 441

También se incluye en el ámbito de la presente invención una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, al menos un derivado de quinuclidina de fórmula general (I) o (II) en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición se prepara en la forma adecuada para la administración oral.

Los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, los cuales se mezclan con el principio o principios activos, para formar la composición de esta invención son bien conocidos "per se" y los excipientes utilizados dependen "inter alia" del método propuesto de administración de la composición.

Las composiciones de esta invención son preferentemente adaptadas para la administración oral. En este caso, la composición para la administración oral puede ser en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, inhalaciones líquidas, inhalaciones en forma de polvo o inhalaciones en forma de aerosoles; todos conteniendo uno o más compuestos de la invención; cuyas preparaciones pueden ser preparadas por métodos bien conocidos.

Los diluyentes que se utilizan en la preparación de las composiciones incluyen aquellos diluyentes líquidos o sólidos que son compatibles con el principio activo, junto con agentes colorantes o saborizantes, si se desea. Los comprimidos o los comprimidos recubiertos pueden contener entre 0,1 y 500 mg, preferentemente entre 0,5 y 200 mg de principio activo. Las composiciones inhalantes pueden contener entre 1 μg y 1.000 μg

preferiblemente entre 10 y 800 μg de principio activo. En terapia humana, la dosis del compuesto de fórmula general (I) o (II) depende del efecto deseado y de la duración del tratamiento; las dosis para adultos son generalmente entre 0,5 mg y 300 mg por día en forma de comprimidos y de 10 μg y 800 μg por día como composición inhalatoria.

Los componentes de la presente invención, o composiciones farmacéuticas que los contienen, pueden ser usados junto a un agonista β_2 , esteroide, droga antialérgica y/o inhibidor de la fosfodiesterasa IV, en uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

Acción farmacológica

Los siguientes ejemplos muestran las excelentes actividades farmacológicas de los compuestos de la presente invención. Los resultados obtenidos en el enlace a receptores muscarínicos humanos y en el test de broncoespasmo en cobayo, se describen a continuación.

Estudios sobre receptores muscarínicos humanos.

El enlace de [^3H]-NMS a receptores muscarínicos humanos se realiza de acuerdo con Waelbroeck et al (1990) Mol. Pharmacol. (1990) 38: 267-273. Los ensayos se llevan a cabo a 25 °CC. Se utilizan preparaciones de membranas procedentes de células K1 de ovario de hámster chino (CHO) establemente transfectadas que expresan los genes de los receptores muscarínicos M3 humanos.

Para la determinación de CI_{50} , se suspenden preparaciones de membrana en DPBS hasta una concentración final de 89 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para el subtipo M3. La suspensión de membrana se incuba con el compuesto tritado durante 60 minutos. Después de la incubación la fracción de membrana se separa por filtración y se determina la radioactividad fijada. El enlace no específico se determina por adición de atropina 10^{-4} M. Como mínimo, se ensayaron seis concentraciones por duplicado para generar curvas individuales de desplazamiento.

Nuestros resultados muestran que los compuestos de la presente invención tienen altas afinidades por los receptores M3. Son preferidos los compuestos de la invención que tienen un valor de la CI_{50} (nM) para los receptores muscarínicos M3 inferior a 35 nM, más preferentemente menor de 10 nM.

Los compuestos preferidos de la invención también muestran una alta selectividad por los receptores M3 con respecto a los receptores M2. Así la razón $\text{CI}_{50} \text{ M2} / \text{CI}_{50} \text{ M3}$ es mayor que 5, preferiblemente mayor que 10, más preferiblemente mayor que 15.

Test de broncoespasmo en cobayo

Los estudios se llevan a cabo de acuerdo con Konzett y Rössler (1940), Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195: 71-74. Soluciones acuosas de los agentes a valorar se nebulizan y se administran por inhalación a cobayos machos anestesiados con ventilación (Dunkin-Hartley).

La respuesta bronquial a la administración intravenosa de acetilcolina se determina antes y después de la administración de la droga y se determina el cambio de la resistencia pulmonar a varios tiempos y se expresa como porcentaje de inhibición del broncoespasmo.

Los compuestos de la presente invención inhiben la respuesta al broncoespasmo por acetilcolina con una potencia elevada y con una larga duración de acción.

En particular, las sales preferidas de amonio cuaternario de fórmula (II) de acuerdo con la invención tienen ventajosas propiedades farmacocinéticas.

A partir de los resultados descritos anteriormente una persona experta en la materia puede fácilmente deducir que los compuestos de la presente invención tienen una excelente actividad antimuscarínica (M3) y que son útiles en el tratamiento de enfermedades en que los receptores muscarínicos M3 están implicados, incluyendo enfermedades respiratorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, asma, hiperreactividad bronquial y rinitis, enfermedades urinarias tales como incontinencia urinaria y polaquiuria, vejiga neurogénica, enuresis nocturna, vejiga inestable, cistoespasmo y cistitis crónica y enfermedades gastrointestinales tales como síndrome de colon irritable, colitis espástica, diverticulitis y úlcera péptica y trastornos cardiovasculares, como bradicardia sinusal de origen vagal.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II) o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) para el uso en un método de tratamiento en terapia del cuerpo humano o animal, en particular para el tratamiento de enfermedades respiratorias, urinarias o gastrointestinales. La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o (II) o a una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades respiratorias, urinarias o gastrointestinales.

Además, los compuestos de fórmula (I) o (II) y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o (II) pueden ser usados en un método para el tratamiento de enfermedades respiratorias, urinarias o gastrointestinales, que comprende la administración a pacientes humanos o animales en necesidad de tal tratamiento de una

cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o (II) o de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (II).

Además, los compuestos de fórmula (I) o (II) y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o (II) pueden ser usados en combinación con otros fármacos efectivos en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, con agonistas β_2 esteroides, antialérgicos, inhibidores de fosfodiesterasa IV y/o inhibidores de leucotrieno D4 (LTD4), para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

Por tanto, la invención incluye un producto de combinación que comprende

- (i) un compuesto de la invención
- (ii) otro compuesto efectivo en el tratamiento de enfermedades respiratorias, urinarias o gastrointestinales para uso simultáneo, separado o secuencial.

El compuesto (ii) que es efectivo en el tratamiento de enfermedades respiratorias, urinarias o gastrointestinales puede ser un agonista β_2 , un esteroide, un antialérgico, un inhibidor de fosfodiesterasa IV y/o un inhibidor de leucotrieno D4 (LTD4). Preferiblemente, el producto es para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades respiratorias.

La presente invención se ilustra con los siguientes ejemplos. Estos ejemplos tienen la finalidad de ilustrar la invención y no constituyen motivo de limitación.

Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (3-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbámico

El compuesto del enunciado se sintetizó según el método a. El rendimiento fue 3,0 g, 39,1%. MS [M+1]⁺: 373

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,20-1,35 (m, 1H), 1,35-1,50 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,60-1,75 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,55-2,85 (m, 5H), 3,18-3,27 (m, 1H), 4,79-4,90 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 6,85-7,10 (m, 5H), 7,22-7,35 (m, 3H).

Bromuro de (3R)-3-[(3-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetizó según los métodos a y c. El resultado obtenido en el último paso fue 0,32 g, 69,2%.

p.f.: 142,8-143,6°C

MS [M-Br]⁺: 493

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,50-1,70 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 1H), 1,85-2,05 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,40-3,75 (m, 6H), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,90-5,10 (m, 3H), 6,90-7,25 (m, 8H), 7,25-7,45 (m, 5H).

Bromuro de (3R)-3-[(3-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetizó según los métodos a y c. El resultado obtenido en el último paso fue 0,24 g, 52,1%.

p.f.: 64,5-66,0°C

MS [M-Br]⁺: 491

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,50-1,65 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 3,05-3,55 (m, 7H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,90-5,10 (m, 3H), 7,05-7,45 (m, 13H).

Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido m-tolyl-(2,4,5-trifluorobencil)carbámico (descrito en el método (a))

El compuesto de referencia se sintetizó según el método a. El rendimiento fue 3,05 g, 29,2%.

MS [M+1]⁺: 405

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,22-1,40 (m, 1H), 1,40-1,60 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,60-2,90 (m, 5H), 3,17-3,26 (m, 1H), 4,78-4,83 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 6,82-7,0 (m, 3H), 7,03-7,07 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H).

Bromuro de (3R)-1-(2-fenoxietil)-3-[m-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (descrito en el método (c))

El compuesto de referencia se sintetizó según los métodos a y c. El resultado obtenido en el último paso fue de 0,34 g, 75,5%.

p.f.: 137,3-139,1°C

MS [M-Br]⁺: 525

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,40-1,70 (m, 1H), 1,70-2,05 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,40-3,80 (m, 6H), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,90 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 6,95-7,30 (m, 7H), 7,30-7,60 (m, 4H).

Bromuro de (3R)-1-(3-fenilpropil)-3-[m-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetizó según los métodos a y c. El resultado obtenido en el último paso fue 0,32 g, 72,5%.

p.f.: 113,1-114,8°C

MS [M-Br]⁺: 523

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,40-1,60 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 4H), 2,18 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 3,05-3,55 (m, 7H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,0-7,15 (m, 2H), 7,15-7,40 (m, 7H), 7,40-7,60 (m, 2H).

10 **Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbámico**

El compuesto de referencia se sintetizó según el método a. El rendimiento fue 0,33 g, 8,8%.

MS [M+1]⁺: 409

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,20-1,80 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 2,60-3,05 (m, 5H), 3,25-3,40 (m, 1H), 4,70-4,82 (m, 2H), 4,85-4,90 (m, 1H), 6,80-7,10 (m, 4H), 7,20-7,40 (m, 2H).

5 **Bromuro de (3R)-3-[(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetizó según los métodos a y c. El resultado obtenido en el último paso fue 0,16 g, 75%.

0 p.f.: 173,9-175,5°C

MS [M-Br]⁺: 529

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,50-2,05 (m, 4H), 2,24 (m, 1H), 3,25-3,85 (m, 7H), 4,03 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,95 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 6,95-7,15 (m, 4H), 7,20-7,45 (m, 7H).

5 **Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido ciclohexilmetil-(2-fluorofenil)carbámico**

El compuesto de referencia se sintetizó según el método a. Se obtuvieron 3,15 g, 42,3%.

MS [M+1]⁺: 361

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,80-1,05 (m, 2H), 1,05-1,80 (m, 13H), 2,0 (m, 1H), 2,55-3,05 (m, 5H), 3,15-3,30 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 2H), 4,70-4,85 (m, 1H), 7,05-7,35 (m, 4H).

Bromuro de (3R)-3-[ciclohexilmetil-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetizó según los métodos a y c. El resultado obtenido en el último paso fue 0,38 g, 81,4%.

p.f.: 73,1-74,5°C

MS [M-Br]⁺: 481

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,80-1,0 (m, 2H), 1,0-1,20 (m, 3H), 1,20-1,45 (m, 1H), 1,45-1,80 (m, 6H), 1,80-2,20 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,30-3,85 (m, 8H), 3,90-4,10 (m, 1H), 4,35-4,50 (m, 2H), 4,90-5,10 (m, 1H), 6,95-7,10 (m, 3H), 7,20-7,55 (m, 6H).

Bromuro de (3R)-3-[ciclohexilmetil-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetizó según los métodos a y c. El resultado obtenido en el último paso fue 0,34 g, 73 %.

p.f.: 73,3-74,1°C

MS [M-Br]⁺: 479

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,80-1,45 (m, 6H), 1,50-2,20 (m, 12H), 2,57 (m, 2H), 2,90-3,0 (m, 1H), 3,10-3,65 (m, 8H), 3,75-3,95 (m, 1H), 4,90-5,05 (m, 1H), 7,20-7,55 (m, 9H).

Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbámico

El compuesto de referencia se sintetizó según el método a. El rendimiento obtenido fue 3,5 g, 61,2%.

MS [M+1]⁺: 429

¹H-NMR(CDCl₃): δ 1,34-1,50 (m, 1H), 1,50-1,64 (m, 1H), 1,64-1,78 (m, 1H), 1,78-1,94 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,27 (dos singuletes, 3H), 2,64-2,84 (m, 5H), 2,84-2,98 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,35-3,60 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 4,28 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 6,03-6,13 (m, 1H), 6,60-6,82 (m, 3H).

Bromuro de (3R)-1-alil-3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano (descrito en el método (c))

El compuesto de referencia se sintetizó según los métodos a y c. El rendimiento del último paso fue 0,365 g, 94,8%.

MS [M-Br]⁺: 469

Éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido bencilfenilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 1000 mg, (18%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,3-1,7 (m, 4H), 1,9 (s, 1H), 2,5-2,8 (m, 5H), 3,2 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,9 (s, 2H), 7,1-7,4 (m, 10H); MS [M+1]⁺: 337.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 20 mg , (34%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,54-1,90 (m, 4H), 2,17 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,22-3,52 (m, 5H), 3,84 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,12-7,37 (m, 10H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 351.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabicciclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 18 mg . (25%). MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 419.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicciclo [2.2.2] octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 21 mg , (26%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1,56-1,91 (m, 4H), 2,11-2,20 (m, 3H), 3,12 (m, 1H), 3,34-3,51 (m, 6H), 3,86 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,97 (m, 3H), 7,20-7,38 (m, 12H); MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 471.

Bromuro de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilalil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 220 mg , (70%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1,55-1,92 (m, 4H), 2,21 (s, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,34-3,50 (m, 5H), 3,90 (m, 1H), 4,1 (m, 2 H), 4,02 (s, 2 H), 5,05 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,85-6,90 (d, 1H), 7,20-7,59 (m, 12H), 7,59-7,61 (m, 2H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 453; pf : 129 °C.

Bromuro de 1-alil-3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicciclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 230 mg , (85%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,58-1,91 (m, 4H), 2,20 (s, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,27-3,41 (m, 4H), 3,79-3,90 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 5,61 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 7,20-7,38 (m, 10H); MS $[\text{M-Br}]^+$: 377; pf : 70 °C.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(2-hidroxietil)-1-azoniabicciclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg , (19%). MS $[\text{M-CF}_3\text{COO}]^+$: 381.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-isopropil-1-azoniabicciclo[2.2.2] octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 17 mg, (26%). ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,24 (m, 6H), 1,64-1,89 (m, 4H), 2,20 (s, 1H), 2,78 (m, 1H), 3,23-3,32 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,06 (m, 1H), 7,20-7,38 (m, 10H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 379.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-propil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 16 mg, (25%). ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 0,88 (m, 3H), 1,57-1,68 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,99-3,14 (m, 3H), 3,26-3,40 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 10H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 379.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-cianopropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13 mg, (19%). ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,67-2,07 (m, 6H), 2,19 (s, 1H), 2,60 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,21-3,48 (m, 6H), 3,85 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 10); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 404.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-ciclopropilmetil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 9 mg, (14%); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 391.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(2-etoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 22 mg, (32%). ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,12 (m, 3H), 1,58-1,90 (m, 4H), 2,19 (s, 1H), 3,12-3,15 (m, 1H), 3,28-3,53 (m, 8H), 3,75 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 10H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 409.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(4-etoxicarbonilbutil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 14 mg, (18%). ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,19 (m, 3H), 1,50-1,67 (m, 4H), 1,85-1,88 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,38 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,16-3,42 (m, 8H), 3,82 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,19-7,37 (m, 10H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 465.

**Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(4-fenilbutil)-1-azoniabicciclo
[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 14 mg, (18%). ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 1,57-1,65 (m, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,63 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,18-3,42 (m, 6H), 3,79-3,86 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 7,18-7,37 (m, 15H); MS [M-CF₃COO]⁺: 469.

**Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-1-azonia
bicciclo[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 21 mg, (25%). ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 1,55-1,91 (m, 4H), 2,10-2,20 (m, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,28-3,50 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,95-7,12 (m, 2H), 7,12-7,38 (m, 12H); MS [M-CF₃COO]⁺: 489.

**Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-hidroxipropil)-1-azoniabicciclo
[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg, (18%). ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 1,54-1,88 (m, 6H), 2,18 (s, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,23-3,49 (m, 8H), 3,85 (m, 1H), 4,84 (m, OH), 4,92 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,19-7,37 (m, 10H); MS [M-CF₃COO]⁺: 395.

**Trifluoroacetato de 1-(4-acetoxibutil)-3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicciclo
[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 9 mg, (12%). ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 1,40-1,70 (m, 5H), 1,81-1,91 (m, 3H), 2,02 (m, 3H), 2,19 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 3,26-3,46 (m, 4H), 3,80-3,84 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,01-5,02 (m, 1H), 7,19-7,37 (m, 10H); MS [M-CF₃COO]⁺: 451.

**Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(4-oxo-4-tiofen-2-ilbutil)-1-azonia
bicciclo[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 16 mg, (19%). ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 1,55-1,69 (m, 2H), 1,87-2,05 (m, 4H), 2,19 (s, 1H), 3,09 (m, 3H), 3,22 (m, 2H), 3,29-3,46 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,19-7,38 (m, 11H), 7,98-8,06 (m, 2H); MS [M-CF₃COO]⁺: 489.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 17 mg, (21%). ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 1.57-1.68 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.28-3.50 (m, 6H), 3.88 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.33-6.40 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 10H), 9.5 (s, OH); MS [M-CF₃COO]⁺: 487.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-heptil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 17 mg, (23%). ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 0.88 (m, 3H), 1.28 (m, 8H), 1.62 (m, 4H), 1.85-1.88 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.26-3.40 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 5.01 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 10H); MS [M-CF₃COO]⁺: 435.

Trifluoroacetato de 1-(2-benciloxietil)-3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 20 mg, (25%). ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 1.54-1.94 (m, 4H), 2.20 (s, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.28-3.55 (m, 6H), 3.85 (m, 2H), 9.92-3.99 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.18-7.40 (m, 15H); MS [M-CF₃COO]⁺: 471.

Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido bencil-(4-fluorofenil)carbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 1110 mg, (13%). ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 1.16-1.52 (m, 4H), 1.81 (s, 1H), 2.42-2.57 (m, 5H), 2.99-3.07 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 7.10-7.32 (m, 9H); MS [M+1] : 355.

Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)[bencil-(4-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 10 mg, (23%); MS [M-CF₃COO]⁺: 395.

Trifluoroacetato de 3-(R)[bencil-(4-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13 mg, (25%); MS [M-CF₃COO]⁺: 473.

Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido bencil-p-tolilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 1070 mg, (11%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,18-1,30 (m, 2H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,83 (s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,43-2,59 (m, 5H), 3,01-3,10 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 7,12-7,34 (m, 9H); MS $[\text{M}+1]^+$: 351.

Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)(bencil-p-tolilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 9 mg, (19%). MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 391.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencil-p-tolilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13 mg, (25%). MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 469.

Bromuro de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 390 mg, (84%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,55-1,75 (m, 2 H), 1,88 (m, 2H), 2,17 (s, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,29-3,55 (m, 10H), 3,78 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,17-7,35 (m, 10H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 439.

Bromuro de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-fenetil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 200 mg, (65%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,55-1,75 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,19 (s, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 3,31-3,51 (m, 6H), 3,90 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 5,04 (m, 1H), 7,18-7,37 (m, 15H). MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 441; pf 81 °C.

Bromuro de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 970 mg, (82%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,55-1,69 (m, 2H), 1,85-2,04 (m, 4H); 2,18 (s, 1H), 2,83 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,20-3,44 (m, 6H), 3,85 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 2 H), 7,19-7,40 (m, 11H). MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 461; pf 95 °C.

Bromuro de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 880 mg . (79%). ^1H - NMR (DMSO- d_6) : δ 1,55-1,69 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 4H), 2,18 (s, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 3,23-3,44 (m, 6H), 3,85 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,18-7,36 (m, 15H).); MS [M-Br] $^+$: 455; pf 101 °C.

Bromuro de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 360 mg . (67%). ^1H - NMR (DMSO- d_6) : δ 1,5-1,73 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,20 (s, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,46-3,72 (m, 6H), 4,02 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,17-7,38 (m, 12H); MS [M-Br] $^+$: 457; pf 117 °C.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-[3-(3-cianofenoxi)propil]-1-azonia bicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 16 mg , (36%); MS [M- CF₃COO] $^+$: 496.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-[3-(naftalen-1-iloxi)propil]-1-azonia bicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 10 mg , (21%); MS [M- CF₃COO] $^+$: 521.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-[3-(metilfenilamino)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg , (28%); MS [M- CF₃COO] $^+$: 484.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilsulfanilpropil)-1-azonia bicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 8 mg , (18%); ^1H - NMR (DMSO- d_6) : δ 1,45-2,00 (m, 6H), 2,17 (bs, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,28-3,41 (m, 7H), 3,83 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,18-7,41 (m, 15H); MS [M- CF₃COO] $^+$: 487.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-(4-oxo-4-fenilbutil)-1-azoniabicyclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 10 mg, (23%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.50-2.06 (m, 6H), 2.20 (bs, 1H), 3.13-3.47 (m, 9H), 3.89 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 7.19-7.38 (m, 10H), 7.54-7.70 (m, 3H), 7.98-8.00 (m, 2H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 483.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-[3-(2,4,6-trimetilfenoxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 14 mg, (30%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.50-2.20 (m, 7H), 2.19 (s, 9H), 3.16-3.52 (m, 7H), 3.73 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 7.19-7.38 (m, 10H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 513.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-[3-(2-clorofenoxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 14 mg, (31%); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 506.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-[3-(3-trifluorometilfenoxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 14 mg, (29%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.50-2.00 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 3H), 3.12-3.50 (m, 7H), 3.90 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 7.19-7.38 (m, 13H), 7.54-7.59 (m, 1H). MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 539.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-[3-(bifenil-4-iloxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg, (24%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.50-2.20 (m, 7H), 3.14 (bs, 1H), 3.28-3.52 (m, 6H), 3.91 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 5.03 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.18-7.47 (m, 13H), 7.61-7.65 (m, 4H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 547.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-[3-(2,4-difluorofenoxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 10 mg, (22%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1.50-2.19 (m, 7H), 3.10 (bs, 1H), 3.28-3.51 (m, 6H), 3.90

(m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 7,19-7,37 (m, 12H); MS [M- CF₃COO]⁺: 507.

**Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-[3-(4-metoxifenoxi)propil]-1-azonia
biciclo[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 10 mg , (22%); ¹H- NMR (DMSO-d₆) : 1,50-2,19 (m, 7H), 3,11 (bs, 1H), 3,28-3,51 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,94-3,99 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 4H), 7,19-7,38 (m, 10H); MS [M- CF₃COO]⁺: 501.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-[3-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)propil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 10 mg , (21%); ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 1,50-1,71 (m, 6H), 1,87-2,19 (m, 5H), 2,63-2,68 (m, 4H), 3,10 (bs, 1H), 3,28-3,50 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,63-6,70 (m, 2H), 6,95-6,98 (d, 1H), 7,19-7,38 (m, 10H); MS [M- CF₃COO]⁺: 525.

Trifluoroacetato de 1-[3-(benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)propil]-3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg , (26%); MS [M- CF₃COO]⁺: 515.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-[3-(2-carbamoilfenoxi)propil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 10 mg , (22%); ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 1,50-2,27 (m, 7H), 3,09 (bs, 1H), 3,28-3,48 (m, 6H), 3,88 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,04 (m, 1H), 7,02-7,15 (m, 2H), 7,19-7,38 (m, 10H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,55(bs, NH₂), 7,69-7,72 (dd, 1H); MS [M- CF₃COO]⁺: 514.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-[3-(3-dimetilaminofenoxi)propil]-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg , (26%); MS [M- CF₃COO]⁺: 514.

Trifluoroacetato de 1-[3-(4-acetilaminofenoxi)propil]-3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg , (25%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1,50-1,92 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 2,04-2,20 (m, 3H), 3,12 (bs, 1H), 3,28-3,51 (m, 6H), 3,89 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,19-7,38 (m, 10H), 7,48-7,53 (m, 2H), 9,85 (s, NH); MS $[\text{M- CF}_3\text{COO}]^+$: 528.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-[3-(4-metoxycarbonilfenoxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg , (25%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1,50-2,20 (m, 7H), 3,12 (bs, 1H), 3,29-3,51 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,87-3,93 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,04-7,09 (m, 2H), 7,19-7,38 (m, 10H), 7,92-7,96 (m, 2H); MS $[\text{M- CF}_3\text{COO}]^+$: 529.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-[3-(4-nitrofenoxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg , (26%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1,50-2,27 (m, 7H), 3,12 (bs, 1H), 3,29-3,51 (m, 6H), 3,87-3,94 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,14-7,38 (m, 12H), 8,22-8,28 (m, 2H); MS $[\text{M- CF}_3\text{COO}]^+$: 516.

Trifluoroacetato de 3-(R)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-[3-(4-hidroximetilfenoxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 10 mg , (22%); MS $[\text{M- CF}_3\text{COO}]^+$: 501.

Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(S)ilico del ácido bencilfenilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 1000 mg , (23%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1,14-1,57 (m, 4H), 1,83 (bs, 1H), 2,43-2,61 (m, 5H), 2,61-3,01 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 7,16-7,35 (m, 10H). MS $[\text{M}+1]^+$: 337.

Bromuro de 3-(S)(bencilfenilcarbamoiloxy)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 660 mg , (83%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1,40-2,00 (m, 6H), 2,18 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,95-3,44 (m, 7H), 3,84 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 5,00 (m, 1H), 7,19-7,36 (m, 15H). MS $[\text{M- Br}]^+$: 455; pf : 64 °C.

Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido butilfenilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 1880 mg, (22%); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.9 (m, 3H), 1.3 (m, 4H), 1.5 (m, 4H), 1.9 (s, 1H), 2.7 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 4.7 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H); MS $[\text{M}+1]^+$: 303.

Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 16 mg, (30%); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 317.

10 **Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(4-metilpent-3-enil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 18 mg, (27%); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 385.

15 **Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 21 mg, (28%); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 437.

20 **Bromuro de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilalil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 182 mg, (48%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0.84 (m, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.70-1.91 (m, 4H), 2.20 (s, 1H), 3.2-3.4 (m, 6H), 3.64 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.88-4.07 (d, 2H), 4.97 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.83-6.88 (d, 1H), 7.23-7.45 (m, 7H), 7.60 (m, 2H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 419; pf: 144 °C

Bromuro de 1-alil-3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 200 mg, (72%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0.85 (m, 3H), 1.21-1.34 (m, 3H), 1.40-1.45 (m, 2H), 1.70-2.18 (m, 4H), 3.15-3.40 (m, 5H), 3.61-3.67 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.92-3.94 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 5.62 (m, 2H), 5.97-6.01 (m, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 343; pf: 141 °C.

5 **Trifluoroacetato de 3(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(2-hidroxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13 mg , (19%); MS [M- CF₃COO]⁺: 347.

Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-isopropil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 20 mg , (29%); MS [M- CF₃COO]⁺: 345.

Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-propil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 16 mg , (23%); MS [M- CF₃COO]⁺: 345.

Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-cianopropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 15 mg , (20%); MS [M- CF₃COO]⁺: 370.

Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-ciclopropilmetil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 2 mg , (3%); MS [M- CF₃COO]⁺: 357.

Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(2-etoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 19 mg , (25%); MS [M- CF₃COO]⁺: 375.

Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(4-etoxycarbonilbutil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg , (14%); MS [M- CF₃COO]⁺: 431.

Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-hidroxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg , (17%); MS [M- CF₃COO]⁺: 361.

Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-pirrol-1-ilpropil)-1-azoniabicyclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 19 mg , (23%); MS [M- CF₃COO]⁺: 410.

Trifluoroacetato de 1-(4-acetoxibutil)-3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 10 mg , (12%); MS [M- CF₃COO]⁺: 417.

Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(4-oxo-4-tiofen-2-ilbutil)-1-azonia bicyclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 17 mg , (19%); MS [M- CF₃COO]⁺: 455.

Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(4-fenilbutil)-1-azoniabicyclo [2.2.2] octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 17 mg , (20%); MS [M- CF₃COO]⁺: 435.

Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-1-azonia bicyclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 21 mg , (23%); MS [M- CF₃COO]⁺: 453.

Trifluoroacetato de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-heptil-1-azoniabicyclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 17 mg , (21%); MS [M- CF₃COO]⁺: 401.

Trifluoroacetato de 1-(2-benciloxietil)-3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 22 mg , (25%); MS [M- CF₃COO]⁺: 437.

Bromuro de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-fenetil-1-azoniabicyclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 330 mg , (82%); ^1H - NMR (DMSO- d_6) : δ 0,83 (m, 3H), 1,27-1,34 (m, 2H), 1,41-1,48 (m, 3H), 1,60-2,23 (m, 4H), 2,96-3,47 (m, 7H), 3,57-3,71 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 7,25-7,45 (m, 10H); MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 407; pf : 139 °C

Bromuro de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 520 mg , (81%); ^1H - NMR (DMSO- d_6) : δ 0,82 (m, 3H), 1,24-1,31 (m, 2H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,70-2,20 (m, 5 H), 3,26 (s, 3H), 3,35-3,70 (m, 13H), 3,82-3,86 (m, 3H), 4,94 (m, 1H), 7,26-7,44 (m, 5 H); MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 405.

Ester 1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido butil-(4-fluorofenil)carbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 1650 mg , (24%); ^1H - NMR (DMSO- d_6) : δ 0,82 (m, 3H), 1,20-1,54 (m, 8H), 1,83 (m, 1H), 2,49-2,70 (m, 5H), 3,02-3,09 (m, 1H), 3,36-3,63 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 7,19-7,35 (m, 4H). ; MS $[\text{M} + 1]^+$: 321.

Cloruro de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 390 mg , (75%); ^1H - NMR (DMSO- d_6) : δ 0,82 (m, 3H), 1,26-1,31 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 2H), 1,70-2,17 (m, 5H), 3,20-3,7 (m, 11H), 3,86 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,26-7,44 (m, 5H); MS $[\text{M} - \text{Cl}]^+$: 455; pf : 126 °C.

Bromuro de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 260 mg , (53%); ^1H - NMR (DMSO- d_6) : δ 0,84 (m, 3H), 1,23-1,30 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,70-2,20 (m, 5H), 3,20-3,72 (m, 9H), 3,99 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 7,01 (m, 3H), 7,24-7,40 (m, 7H); MS $[\text{M} - \text{Br}]^+$: 423; pf : 153 °C.

Bromuro de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 1100 mg , (62%); ^1H - NMR (DMSO- d_6) : δ 0,84 (m, 3H), 1,24-1,31 (m, 2H), 1,42 (m, 2H),

1,60-2,21 (m, 7H), 2,85 (m, 2H), 3,0-3,50 (m, 7H), 3,60-3,69 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,28-7,43 (m, 6H); MS $[M - Br]^+$: 427; pf: 127 °C.

Bromuro de 3-(R)(butilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 280 mg, (56%); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 0,84 (m, 3H), 1,23-1,33 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,60-2,20 (m, 7H), 2,59 (m, 2H), 3,00-3,78 (m, 9H), 3,84 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,20-7,42 (m, 10H); MS $[M - Br]^+$: 421; pf: 120 °C.

Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido feniltiofen-2-ilmetilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 310 mg, (10%); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,10-1,60 (m, 4 H), 1,87 (s, 1H), 2,46-2,63 (m, 5H), 3,04-3,33 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,87-6,94 (m, 2H), 7,20-7,43 (m, 6H); MS $[M+1]^+$: 343.

Bromuro de 1-metil-3-(R)(feniltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 160 mg, (80%); 1H -NMR (DMSO- d_6): 1,65-2,00 (m, 4H), 2,20 (s, 1 H), 2,98 (s, 3H), 3,32-3,52 (m, 5H), 3,85-3,92 (m, 1H), 4,98-5,04 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 7,24-7,45 (m, 6H); MS $[M - Br]^+$: 357.

Trifluoroacetato de 1-(3-fenoxipropil)-3-(R)(feniltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 16 mg, (42%); MS $[M - CF_3COO]^+$: 477.

Trifluoroacetato de 1-(3-fenilpropil)-3-(R)(feniltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13 mg, (35%); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,72-2,3 (m, 7H), 2,58 (m, 2H), 3,00-3,48 (m, 7H), 3,84 (m, 1H), 5,04 (m, 3H), 6,92-6,94 (m, 2H), 7,20-7,43 (m, 11H); MS $[M - CF_3COO]^+$: 461.

Trifluoroacetato de 1-(3-fenilalil)-3-(R)(feniltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 4 mg, (11%); MS $[M - CF_3COO]^+$: 459.

**Trifluoroacetato de 1-(2-benciloxietil)-3-(R)(feniltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azonia
biciclo[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 14
5 mg . (37%); MS $[M - CF_3COO]^+$: 477.

**Trifluoroacetato de 1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-3-(R)(feniltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-
1-azoniabiciclo[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 11
10 mg , (28%); MS $[M - CF_3COO]^+$: 493.

**Trifluoroacetato de 1-heptil-3-(R)(feniltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabiciclo
[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13
15 mg , (37%); MS $[M - CF_3COO]^+$: 441.

**Bromuro de 3-(R)(feniltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azonia
biciclo[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final
20 140 mg , (48%); 1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1,40-2,30 (m, 7H), 2,83 (m, 2H), 3,00-3,60 (m, 7H),
3,88 (m, 1H), 5,04 (m, 3H), 6,93-6,99 (m, 4H), 7,28-7,43 (m, 7H); MS $[M - Br]^+$: 467.

**Bromuro de 1-(2-fenoxietil)-3-(R)(feniltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabiciclo
[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final
25 510 mg , (80%); 1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1,40-2,30 (m, 5H), 3,20-3,73 (m, 7H), 4,05 (m, 1H),
4,44 (bs, 2H), 5,04 (m, 3H), 6,91-7,04 (m, 5H), 7,24-7,41 (m, 8H); MS $[M - Br]^+$: 463; pf :
133 °C.

Bromuro de 1-alil-3-(R)(feniltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final
30 360 mg , (66%); 1H -NMR (DMSO- d_6) : δ 1,40-2,30 (m, 5H), 3,00-3,41 (m, 5H), 3,81-3,92 (m,
3H), 5,04 (m, 3H), 5,61 (m, 2H), 5,93-6,05 (m, 1H), 6,93-6,96 (m, 2H), 7,24-7,46 (m, 6H); MS
[M- Br] $^+$: 383; pf : 110 °C.

Ester 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido fenetilfenilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 1400 mg , (17%); ^1H - NMR (DMSO- d_6) : δ 1.10-1,60 (m, 4H), 1,83 (s, 1H), 2,40-2,70 (m, 5H), 2,78 (m, 2H), 3,00-3,08 (m, 1H), 3,87 (m, 2H). 4,58 (m, 1H), 7,16-7,40 (m, 10H); MS $[\text{M}+1]^+$: 351.

Bromuro de 1-metil-3-(R)(fenetilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 140 mg , (73%); ^1H - NMR (DMSO- d_6) : δ 1.40-2.30 (m, 5H), 2,80 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,10-3,50 (m, 5H), 3,78-3.95 (m, 3H), 4,89 (m, 1H). 7,16-7,41 (m, 10H); MS $[\text{M}-\text{Br}]^+$: 365; pf : 203 °C.

Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)(fenetilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 11 mg , (35%); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 391.

Trifluoroacetato de 3-(R)(fenetilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 16 mg , (41%); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 485.

Trifluoroacetato de 3-(R)(fenetilfenilcarbamoiloxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 15 mg , (40%); ^1H - NMR (DMSO- d_6) : δ 1.45-2,18 (m, 5H), 2,81 (m, 2H), 3,28-3,70 (m, 7H), 3,80-4,02 (m, 3H), 4,43 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,16-7,40 m, 13H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 471.

Trifluoroacetato de 3-(R)(fenetilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 14 mg , (37%); ^1H - NMR (DMSO- d_6) : δ 1,45-2,20 (m, 7H), 2,59 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 3,05-3,5 (m, 7H), 3,78-3,89 (m, 3H), 4,91 (m, 1H), 7,17-7,42 (m, 15H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 469.

Trifluoroacetato de 3-(R)(fenetilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilalil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 4 mg , (11%); MS [M- CF₃COO]⁺: 467.

Trifluoroacetato de 1-(2-benciloxietil)-3-(R)(fenetilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 14 mg , (36%); MS [M- CF₃COO]⁺: 485.

Trifluoroacetato de 1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-3-(R)(fenetilfenilcarbamoiloxi)-1-azonia biciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 14 mg , (35%); ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 1,45-2,20 (m, 7H), 2,82 (m, 2H), 3,05-3,50 (m, 7H), 3,83-3,99 (m, 5H), 4,94 (m, 1H), 6,33-6,39 (m, 3H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,18-7,44(m, 10H), 9,49 (s, OH); MS [M- CF₃COO]⁺: 501.

Trifluoroacetato de 1-heptil-3-(R)(fenetilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 15 mg , (42%); ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 0,88 (m, 3H), 1,28 (m, 8H), 1,55-2,20 (m, 7H), 2,82 (m, 2H), 3,00-3,50 (m, 7H), 3,68-3,89 (m, 3H), 4,92 (m, 1H), 7,18-7,43 (m, 10H); MS [M- CF₃COO]⁺: 449.

Trifluoroacetato de 3-(R)(fenetilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 15 mg , (39%); MS [M- CF₃COO]⁺: 475.

Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido pentilfenilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 620 mg , (9%); ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 0,83 (m, 3H), 1,22-1,30 (m, 5H), 1,43-1,56 (m, 5H), 1,83 (s, 1H), 2,42-2,65 (m, 5H), 3,01-3,06 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 2H), 4,49 (m, 1H), 7,22-7,41 (m, 5 H); MS [M+1]⁺: 317.

Bromuro de 1-metil-3-(R)(pentilfenilcarbamoiloxi)-1-azonia biciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 130 mg , (68%); ¹H- NMR (DMSO-d₆) : δ 0,81 (m, 3H), 1,21 (m, 5H), 1,45-2,20 (m, 6H), 2,93 (s, 3H), 3,10-3,70 (m, 7H), 3,80 (m, 1 H), 4,88 (m, 1H), 7,24-7,41 (m, 5H); MS [M-Br]⁺: 331.

Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)(pentilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método. Se obtienen en la etapa final 10 mg, (35%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,83 (m, 3H), 1,21-1,28 (m, 4H), 1,46 (m, 3H), 1,54-1,91 (m, 3H), 2,30 (m, 1H), 3,28-3,41 (m, 5H), 3,78-3,92 (m, 5H), 4,94 (m, 1H), 5,54-5,64 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 7,26-7,43 (m, 5H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 357.

Trifluoroacetato de 3-(R)(pentilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13 mg, (36%); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 451.

Trifluoroacetato de 3-(R)(pentilfenilcarbamoiloxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 14 mg, (40%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,82 (m, 3H), 1,23 (m, 4H), 1,46 (m, 3H), 1,54-1,91 (m, 3H), 2,25 (s, 1H), 3,28-3,70 (m, 9H), 3,98 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,23-7,4 (m, 7H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 437.

Trifluoroacetato de 3-(R)(pentilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13 mg, (37%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,82 (m, 3H), 1,20-1,25 (m, 5H), 1,44 (m, 3H), 1,68-2,13 (m, 7H), 2,58 (m, 2H), 3,00-3,41 (m, 5H), 3,54-3,69 (m, 2H), 3,79-3,85 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 7,20-7,42 (m, 10H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 435.

Trifluoroacetato de 3-(R)(pentilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilalil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 4 mg, (12%); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 433.

Trifluoroacetato de 1-(2-benciloxietil)-3-(R)(pentilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 15 mg, (42%); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 451.

Trifluoroacetato de 1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-3-(R)(pentil fenilcarbamoiloxi)-1-azonia biciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg , (32%); MS [M- CF₃COO]⁺: 467.

Trifluoroacetato de 1-heptil-3-(R)(pentilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 15 mg , (45%); MS [M- CF₃COO]⁺: 415.

Trifluoroacetato de 3-(R)(pentilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13 mg , (37%); ¹H- NMR (DMSO-d₆): δ 0.82 (m, 3H), 1.22-1.26 (m, 5H), 1.46 (m, 3H), 1.60-2.14 (m, 7H), 2.82 (m, 2H), 3.20-3.41 (m, 5H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 2 H), 7.25-7.43 (m, 6H); MS [M- CF₃COO]⁺: 441.

Ester 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido pent-4-enilfenilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 690 mg , (14%); ¹H- NMR (DMSO-d₆): δ 1.10-1.60 (m, 6 H), 1.84 (bs, 1H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.45-2.65 (m, 5H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.29-3.66 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.61-5.00 (m, 2H), 5.70-5.84 (m, 1H), 7.22-7.42 (m, 5H); MS [M+1]⁺: 315.

Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)(pent-4-enilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2] octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 10 mg , (35%); MS [M- CF₃COO]⁺: 355.

Trifluoroacetato de 3-(R)(pent-4-enilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenoxipropil)-1-azonia biciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 15 mg , (42%); ¹H- NMR (DMSO-d₆): δ 1.50-2.20 (m, 11H), 3.23-3.47 (m, 7H), 3.56-3.73 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 4.92-4.95 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.26-7.44 (m, 8H); MS [M- CF₃COO]⁺: 449.

Trifluoroacetato de 3-(R)(pent-4-enilfenilcarbamoiloxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13 mg, (37%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,55 (m, 2H), 1,65-2,20 (m, 7H), 3,28-3,75 (m, 9H), 3,98 (m, 1H), 4,43 (bs, 2H), 4,92-4,99 (m, 3H), 5,70-5,83 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 7,24-7,40 (m, 7H); MS $[\text{M- CF}_3\text{COO}]^-$: 435.

Trifluoroacetato de 3-(R)(pent-4-enilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13 mg, (37%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,56 (m, 3H), 1,70-2,14 (m, 8H), 2,58 (m, 2H), 3,19-3,41 (m, 7H), 3,56-3,71 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 4,92-4,99 (m, 3H), 5,70-5,83 (m, 1H), 7,20-7,43 (m, 10H); MS $[\text{M- CF}_3\text{COO}]^+$: 433.

Trifluoroacetato de 3-(R)(pent-4-enilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilalil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 4 mg, (12%); MS $[\text{M- CF}_3\text{COO}]^+$: 431.

Trifluoroacetato de 1-(2-benciloxietil)-3-(R)(pent-4-enilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 16 mg, (44%); MS $[\text{M- CF}_3\text{COO}]^+$: 449.

Trifluoroacetato de 1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-3-(R)(pent-4-enilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg, (32%); MS $[\text{M- CF}_3\text{COO}]^+$: 465.

Trifluoroacetato de 1-heptil-3-(R)(pent-4-enilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 3 mg, (9%); MS $[\text{M- CF}_3\text{COO}]^+$: 413.

Trifluoroacetato de 1-metil-3-(R)(pent-4-enilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13 mg, (49%); MS $[\text{M- CF}_3\text{COO}]^+$: 429.

Trifluoroacetato de 3-(R)(pent-4-enilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azonia biciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 15 mg , (43%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,40-2,20 (m, 11H), 2,82 (m, 2H), 3,05-3,5 (m, 7H), 3,58-3,86 (m, 3H), 4,92-4,95 (m, 2H) 5,00 (m, 1H), 5,70-5,84 (m, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 7,26-7,44 (m, 6H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 439.

Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido feniltiofen-3-ilmetilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 2000 mg , (15%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,10-1,60 (m, 4H), 1,84 (bs, 1H), 2,46-2,62 (m, 5H), 3,02-3,10 (m, 1H), 4,62-4,67 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,18-7,36 (m, 6H), 7,47-7,50 (m, 1H).; MS $[\text{M} + 1]^+$: 343.

Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)(feniltiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 8 mg , (26%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,45-2,00 (m, 4H), 2,21 (bs, 1H), 3,04-3,42 (m, 5H), 3,78-3,91 (m, 3H), 4,87 (s, 2H), 5,02 (m, 1H), 5,54-5,64 (m, 2H), 5,91-6,02 (m, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,22-7,39 (m, 6H), 7,50-7,52 (m, 1H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 383.

Trifluoroacetato de 1-(3-fenoxipropil)-3-(R)(feniltiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azonia biciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg , (31%); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 477.

Trifluoroacetato de 1-(3-fenilpropil)-3-(R)(feniltiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azonia biciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 15 mg , (41%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,45-2,18 (m, 7H), 2,59 (m, 2H), 3,02-3,44 (m, 7H), 3,84 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,21-7,38 (m, 11H), 7,47-7,50 (m, 1H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 461.

Trifluoroacetato de 1-(3-fenilalil)-3-(R)(feniltiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 4 mg , (11%); MS $[M- CF_3COO]^+$: 459.

Trifluoroacetato de 1-(2-benciloxietil)-3-(R)(feniltiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azonia biciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 16 mg , (42%); MS $[M- CF_3COO]^+$: 477.

Trifluoroacetato de 1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-3-(R)(feniltiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13 mg , (33%); MS $[M- CF_3COO]^+$: 493.

Trifluoroacetato de 1-heptil-3-(R)(feniltiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg , (34%); 1H - NMR (DMSO- d_6): δ 0,88 (m, 3H), 1,28 (m, 8H), 1,60-2,19 (m, 7H), 3,00-3,41 (m, 7H), 3,83 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 5,99 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,21-7,39 (m, 6H), 7,49-7,52 (m, 1H); MS $[M- CF_3COO]^+$: 441.

Trifluoroacetato de 1-metil-3-(R)(feniltiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 12 mg , (42%); MS $[M- CF_3COO]^+$: 357.

Bromuro de 3-(R)(feniltiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azonia biciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 500 mg , (78%); 1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,45-2,19 (m, 7H), 2,83 (m, 2H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,19-3,46 (m, 6H), 3,83-3,90 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 6,94 (m, 3H), 7,20-7,40 (m, 7H), 7,49 (m, 1H); MS $[M- Br]^+$: 467; pf : 110 °C.

Bromuro de 3-(R)(feniltiofen-3-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabiciclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 350 mg , (63%); 1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,45-2,20 (m, 5H), 3,27 (m, 1H), 3,40-3,80 (m, 6H),

4.00-4.06 (m, 1H), 4.44 (bs, 2H); 4.87 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 8H), 7.48 (m, 1H); MS $[M - Br]^+$: 463; pf : 131 °C.

Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido butiltiofen-2-ilmetilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 1300 mg , (29%); 1H - NMR (DMSO- d_6): δ 0,85 (m, 3H), 1,19-1,68 (m, 8H), 1,92 (m, 1H), 2,49-2,64 (m, 5H), 3,05-3,22 (m, 3H), 4,56-4,62 (m, 3H), 6,95-7,04 (m, 2H), 7,42-7,44 (m, 1H); MS $[M+1]^+$: 323.

Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)(butiltiofen-2-ilmetilcarbamoil oxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 10 mg , (23%); 1H - NMR (DMSO- d_6): δ 0,86 (m, 3H), 1,20-1,26 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 2H), 1,58-2,05 (m, 4H), 2,32 (bs, 1H), 3,20-3,41 (m, 7H), 3,74-3,94 (m, 3H), 4,51-4,72 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 5,55-5,64 (m, 2H), 5,87-6,10 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,46 (m, 1H); MS $[M - CF_3COO]^+$: 363.

Trifluoroacetato de 3-(R)(butiltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13 mg , (25%); 1H - NMR (DMSO- d_6): δ 0,85 (m, 3H), 1,19-1,26 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 2H), 1,75-2,10 (m, 6H), 2,30 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,10-3,50 (m, 9H), 3,83 (m, 1 H), 4,50-4,74 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,43 (m, 1H); MS $[M - CF_3COO]^+$: 441.

Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido bis-tiofen-2-ilmetilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 340 mg , (7%); 1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,28-1,31 (m, 1H), 1,45-1,72 (m, 3H), 1,94-1,97 (m, 1H), 2,49-2,71 (m, 5H), 3,06-3,14 (m, 1H), 4,50-4,57 (m, 4H), 4,62-4,69 (m, 1H), 6,96-7,06 (m, 4H), 7,44-7,46 (m, 2H); MS $[M+1]^+$: 363.

Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)(bis-tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 9 mg , (19%); 1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,70-2,06 (m, 4H), 2,35 (bs, 1H), 3,25-3,50 (m, 5H),

3,80-3,94 (m, 3H), 4,54-4,71 (m, 4H), 5,10 (m, 1H), 5,55-5,65 (m, 2H), 5,87-6,10 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,47-7,48 (m, 2H); MS $[M - CF_3COO]^+$: 403.

Bromuro de 3-(R)(bis-tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo [2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 690 mg, (82%); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,78-2,10 (m, 6H), 2,34 (bs, 1H), 2,53-2,63 (m, 2H), 3,23-3,48 (m, 7H), 3,88 (m, 1H), 4,53-4,74 (m, 4H), 5,05 (m, 1H), 6,98-7,01 (m, 2H), 7,02-7,11 (m, 2H), 7,21-7,37 (m, 5H), 7,44-7,48 (m, 2H); MS $[M - Br]^+$: 481.

Ester 1-azabicciclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido furan-2-ilmetil-2-tiofen-2-ilmetil carbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 700 mg, (10%); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,10-1,34 (m, 1H), 1,44-1,67 (m, 3H), 1,93 (bs, 1H), 2,50-2,70 (m, 5H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,37-4,40 (m, 2H), 4,57-4,66 (m, 3H), 6,26-6,42 (m, 2H), 6,95-7,03 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,61 (m, 1H); MS $[M+1]^+$: 347.

Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)(furan-2-ilmetiltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 7 mg, (15%); MS $[M - CF_3COO]^+$: 387.

Trifluoroacetato de 3-(R)(furan-2-ilmetiltiofen-2-ilmetil carbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 11 mg, (20%); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,70-2,10 (m, 6H), 2,31 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,15-3,50 (m, 7H), 3,84 (m, 1H), 4,36-4,56 (m, 4H), 5,03 (m, 1H), 6,32-6,44 (m, 2H), 6,92-7,08 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H); MS $[M - CF_3COO]^+$: 465.

Bromuro de 3-(R)(bis-tiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método c. Se obtienen en la etapa final 690 mg, (81%); 1H -NMR (DMSO- d_6): δ 1,78-2,10 (m, 6H), 2,34 (bs, 1H), 2,82 (m, 2H), 3,21-3,46 (m, 7H), 3,89 (m, 1H), 4,54 (m, 4H), 5,06 (m, 1H), 6,95-7,01 (m, 4H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,38-7,49 (m, 3H); MS $[M - Br]^+$: 487; pf: 143 °C.

Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido aliltiofen-2-ilmetilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 3220 mg , (30%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,20-1,33 (m, 1H), 1,45-1,80 (m, 3H), 1,93 (bs, 1H), 2,49-2,72 (m, 5H), 3,05-3,09 (m, 1H), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,83-4,55 (m, 3H), 5,14 (m, 2H), 5,70-5,82 (m, 1H), 6,96-7,04 (m, 2H), 7,44-7,45 (m, 1H); MS $[\text{M}+1]^+$: 307.

Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)(aliltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 10 mg , (24%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,80-2,10 (m, 4H), 2,32 (bs, 1H), 3,20-3,50 (m, 5H), 3,75-3,94 (m, 5H), 4,5-4,69 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 5,10-5,23 (m, 2H), 5,51-5,65 (m, 2H), 5,70-5,85 (m, 1H), 5,90-6,08 (m, 1H), 6,95-7,10 (m, 2H), 7,47 (m, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 347.

Trifluoroacetato de 3-(R)(aliltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 11 mg , (22%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,74-2,10 m, 6H), 2,31 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,16-3,56 (m, 7H), 3,76-3,90 (m, 3H), 4,48-4,71 (m, 2H), 4,99 (m, 1H), 5,11-5,23 (m, 2H), 5,72-5,83 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,06-7,07(m, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,44 (m, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 425.

Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido ciclopentiltiofen-2-ilmetilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 2250 mg , (33%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,20-1,40 (m, 1H), 1,45-1,72 (m, 11H), 1,89 (bs, 1H), 2,45-2,62 (m, 5H), 3,03-3,10 (m, 1H), 4,22 (bs, 1H), 4,50-4,56 (m, 3H), 6,93-6,99 (m, 2H), 7,38 (m, 1H); MS $[\text{M}+1]^+$: 335.

Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)(ciclopentiltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 10 mg , (22%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,40-2,05 (m, 12H), 2,27 (bs, 1H), 3,03,3,42 (m, 5H),3,70-3,95 (m, 3H), 4,15-4,35 (m, 1H), 5,58 (m, 2H), 4,99 (m, 1H),5,54-5,65 (m, 2H), 5,87-6,10 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 375.

Trifluoroacetato de 3-(R)(ciclopentiltiofen-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 13 mg , (24%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1.40-2,10 (m, 14H), 2,25 (bs, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,95-3,50 (m, 7H), 3,81 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,20-7,40 (m, 6H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 453.

Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido furan-2-ilmetilfenilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 1400 mg , (18%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,19-1,60 (m, 4H), 1,84 (bs, 1H), 2,44-2,57 (m, 5H), 3,01-3,09 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,21 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 7,20-7,37 (m, 5H), 7,59 (m, 1H); MS $[\text{M}+1]^+$: 327.

Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)(furan-2-ilmetilfenilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 7 mg , (16%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ ; MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 367.

Trifluoroacetato de 3-(R)(furan-2-ilmetilfenilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 11 mg , (21%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1.65-2,10 (m, 6H), 2,19 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,10-3,50 (m, 7H), 3,83 (m, 1H), 4,85 (bs, 2H), 4,98 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 7,20-7,39 (m, 10H), 7,59 (m, 1H); MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 445.

Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-(R)ílico del ácido bis-furan-2-ilmetilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 2100 mg , (22%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ 1,20-1,70 (m, 4H), 1,89 (bs, 1H), 2,45-2,71 (m, 5H), 3,00-3,12 (m, 1H), 4,40 (m, 4H), 4,62 (m, 1H), 6,22-6,40 (m, 4H), 7,59 (m, 2H); MS $[\text{M}+1]^+$: 331.

Trifluoroacetato de 1-alil-3-(R)(bis-furan-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 7 mg , (16%); ^1H - NMR (DMSO- d_6): δ ; MS $[\text{M} - \text{CF}_3\text{COO}]^+$: 371.

**Trifluoroacetato de 3-(R)(bis-furan-2-ilmetilcarbamoiloxi)-1-(3-fenilpropil)-1-azonia
biciclo[2.2.2]octano**

El compuesto de referencia se sintetiza según el método d. Se obtienen en la etapa final 11 mg, (20%); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,70-2,10 (m, 6H), 2,29 (bs, 1H), 2,59 (m, 2H), 3,10-3,50 (m, 7H), 3,82 (m, 1H), 4,32-4,54 (m, 4H), 5,01 (m, 1H), 6,29-6,41 (m, 4H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,57-7,61 (m, 2H); MS $[\text{M}-\text{CF}_3\text{COO}]^+$: 449.

Ester 1-azabicyclo[2.2.1]hept-4-ilico del ácido bencilfenilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 4.86 mg, (1.3%) como formiato; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,86 (m, 4H), 2,65 (s, 2H), 2,77 (bs, 2H), 3,03 (bs, 2H), 4,84 (s, 2H), 7,14-7,32 (m, 10H), 8,19 (s, 1H); MS $[\text{M}-\text{HCOO}]^+$: 323.

Ester 1-azabicyclo[2.2.2]oct-4-ilico del ácido bencilfenilcarbámico

El compuesto de referencia se sintetiza según el método a. Se obtienen en la etapa final 2.56 mg, (1%) como formiato; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,81 (m, 6H), 2,83 (m, 6H), 4,81 (s, 2H), 7,14-7,32 (m, 10H), 8,24 (s, 1H); MS $[\text{M}-\text{HCOO}]^+$: 337.

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas según la presente invención y procedimientos para su preparación.

Preparación de una composición farmacéutica: comprimidos

Formulación:

Compuesto de la presente invención..... 5,0 mg

Lactosa..... 113,6 mg

Celulose microcristalina..... 28,4 mg

Dióxido de silicio coloidal..... 1,5 mg

Estearato de magnesio..... 1,5 mg

Utilizando una mezcladora, 15 g del compuesto de la presente invención se mezcla con 340,8 g de lactosa y 85,2 de celulosa microcristalina. La mezcla se comprime usando un compactador rotatorio dando un comprimido en forma de escamas. Dicho material se pulveriza usando un molino de martillos, y el material pulverizado se tamiza a través de un tamiz de 20 mallas. A una porción de 4,5 g de dióxido de silicio coloidal y 4,5 g de estearato de magnesio se añade el material tamizado y se mezcla. El producto mezclado se trata en una maquina de fabricación de comprimidos equipada con punzones de 7,5 mm de diámetro, obteniéndose de este modo 3.000 comprimidos de 150 mg de peso cada uno.

Preparación de una composición farmacéutica: comprimidos recubiertos

Formulación:

	Compuesto de la presente invención.....	5,0 mg
5	Lactosa.....	95,2 mg
	Almidón de maíz.....	40,8 mg
	Polivinilpirrolidona	7,5 mg
	Estearato de magnesio.....	1,5 mg
	Hidroxipropilcelulosa.....	2,3 mg
10	Polietilen glicol	0,4 mg
	Dióxido de titanio.....	1,1 mg
	Talco purificado.....	0,7 mg

Utilizando una granuladora de lecho fluido, 15 g del compuesto de la presente invención se
 15 mezcla con 285,6 g of lactosa y 122,4 g de almodón de maiz. Aparte, 22.5 g de
 polivinilpirrolidona se disuelven en 127,5 g de agua para preparar una solución aglutinante.
 Utilizando una granuladora de lecho fuido, la solución aglutinante pulveriza sobre la mezcla
 anterior dando un granulado. Una porción de 4,5 g de estearato de magnesio se añade al
 granulado obtenido y se mezcla. La mezcla resultante se trata en una máquina de
 10 fabricación de comprimidos equipada con un sistema de punzones bicóncavos de 6,5 mm
 de diámetro, obteniendo de este modo 3.000 comprimidos, con un peso de 150 mg cada
 uno.

Aparte, se prepara una solución recubriente suspendiendo 6,9 g de
 hidroxipropilmetilcelulosa 2910, 1,2 g de polietilen glicol 6000, 3,3 g de dióxido de titanio y
 5 2,1 g de talco purificado en 72,6 g de agua. Utilizando una High Coated, los 3.000
 comprimidos preparados anteriormente se recubren con la solución recubriente dando
 comprimidos recubiertos, con un peso 154,5 mg cada uno.

Preparación de una composición farmacéutica: líquido inhalante

Formulación:

	Compuesto de la presente invención.....	400 µg
	Suero salino fisiológico.....	1 ml

Una porción de 40 mg del compuesto de la presente invención se disuelven en 90 ml de
 5 suero salino fisiológico, y la solución se ajusta a un volumen total de 100 ml con la misma

solución salina, se dispensa en porciones de 1 ml en ampollas de 1 ml de capacidad y posteriormente se esteriliza a 115°C durante 30 minutos dando un líquido inhalante.

Preparación de una composición farmacéutica: polvo inhalante.

Formulación:

Compuesto de la presente invención..... 200 µg

Lactosa.....4.000 µg

Una porción de 20 g del compuesto de la presente invención se mezclan uniformemente con 400 g de lactosa, y una porción de la mezcla se carga en un inhalador de polvo de uso exclusivo para la producción de polvo inhalante.

Preparación de una composición farmacéutica: aerosol para inhalación.

Formulación:

Compuesto de la presente invención..... 200 µg

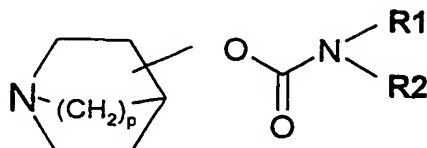
Alcohol etílico deshidratado USP (absoluto).. 8.400 µg

1,1,1,2-Tetrafluoroetano (HFC-134A)..... 46.810 µg

El ingrediente activo concentrado se prepara disolviendo 0,0480 g del compuesto de la presente invención en 2,0160 g de alcohol etílico. El concentrado se añade a un aparato dispensador. El ingrediente activo concentrado se dispensa dentro de un recipiente para aerosol, el espacio superior del recipiente se purga con nitrógeno o con vapor de HCF-134A (el ingrediente de purga no debe contener más de 1 ppm de oxígeno) y se cierra con la válvula. Se llena el recipiente sellado con 11,2344 g del propelente HFC-134A.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que es un carbamato de formula (I):



(I)

en el que

R1 representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, bencilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, tiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo;

R2 representa un grupo seleccionado de alquilo inferior opcionalmente sustituido, alquenilo inferior opcionalmente sustituido, alquinilo inferior opcionalmente sustituido, cicloalquilo saturado o insaturado, cicloalquilmetilo saturado o insaturado, fenilo, bencilo, fenetilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, tiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo, piridilo, y piridilmetilo; donde los restos carbocíclicos en los grupos cicloalquilo, cicloalquilmetilo, fenilo, bencilo o fenetilo pueden estar opcionalmente con puente o fusionados a otro resto carbocíclico aromático saturado o insaturado o a un resto cíclico que comprende átomos de carbono y 1 ó 2 átomos de oxígeno;

estando los grupos cíclicos presentes en R₃ y R₄ opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, nitro, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'' o en los que R', R'' y R''' representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;

p es 1 ó 2 y el grupo carbamato está en las posiciones 2, 3 ó 4 del anillo azabíciclico;

con la condición que el compuesto de fórmula (I) no sea alguno de:

Éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido difenilcarbámico

Éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido etilfenilcarbámico

- 5 2. Un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cuando el grupo cíclico presente en R1 es no sustituido o tiene un solo sustituyente R2 tiene al menos un sustituyente.
- 10 3. Un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cuando R2 no está sustituido, el grupo cíclico presente en R1 tiene al menos dos sustituyentes.
- 15 4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que cuando:

p es 2;

el grupo carbamato está unido al anillo azabicyclico en la posición 3;

20 y R1 es un grupo indanilo no sustituido o un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de cloro, fluor, bromo, metilo, hidroxí y ciano;

entonces R2 no puede ser uno de: ciclopropilmetilo no sustituido; ciclobutilmetilo no sustituido; ciclopentilmetilo no sustituido; ciclohexilmetilo sustituido opcionalmente con un metilo o un grupo isopropenilo; ciclohexenilo no sustituido; norbornenilo no sustituido; bicyclo[2,2,1]heptanilo no sustituido; benzo[1,3]dioxolilo no sustituido; 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinilo no sustituido; bencilo no sustituido; un grupo bencilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de fluor, cloro, bromo, metoxi, metilo, trifluorometilo, etilo, tertbutilo, hidroxí, hidroximetilo, ciano, aminocarbonilo, trifluorometoxi, benciloxi, isopropiloxi; y un grupo bencilo sustituido con tres átomos de fluor.
- 0 5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 en el que R1 representa un grupo seleccionado de 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, bencilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, tiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo; estando los grupos cíclicos presentes en R1 sustituidos opcionalmente por uno, dos o tres sustituyentes
- 5

- seleccionados de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$; donde R' , R'' y R''' cada uno representa
- independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;
6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 en el que R_2 representa un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalquilo saturado o insaturado, fenilo, fenetilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, tiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo, piridilo, y piridilmetilo o grupo cicloalquilmetilo saturado o insaturado que tiene al menos un sustituyente y es seleccionado de ciclopropilmetilo sustituido, ciclobutilmetilo sustituido y ciclopentilmetilo sustituido; los sustituyentes de los grupos cíclicos presentes en R_2 siendo uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$; donde R' , R'' y R''' cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;
7. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que cuando:
- p es 2;
- el grupo carbamato está unido al anillo azoniabíciclico en la posición 3 que tiene configuración (3R)-;
- R_1 es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con un átomo de fluor o un grupo metilo;
- R_2 es un grupo ciclohexilmetil no sustituido o un grupo bencilo opcionalmente sustituido con uno o tres átomos de fluor;

y X^- es yodo;

entonces, la secuencia $B-(CH_2)_n-A-(CH_2)_m-$ no puede ser un grupo metilo.

- 5 8. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, con la condición que dicho compuesto no sea ninguno de:

- 10 Ioduro de (3R)-3-(bencilfenilcarbamoiloxi)-1-metil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 Ioduro de (3R)-3-[(4-fluorobencil)fenilcarbamoiloxi]-1-metil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 10 Ioduro de (3R)-3-(bencil-o-tolilcarbamoiloxi)-1-metil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 Ioduro de (3R)-1-metil-3-[o-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamoiloxi]-1-
 azoniabicciclo[2.2.2]octano
 Ioduro de (3R)-3-[(4-fluorobencil)-m-tolilcarbamoiloxi]-1-metil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 Ioduro de (3R)-3-[bencil-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-metil-1-azoniabicciclo[2.2.2]octano
 15 Ioduro de (3R)-3-[ciclohexilmetil-(2-fluorofenil)carbamoiloxi]-1-metil-1-
 azoniabicciclo[2.2.2]octano

9. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, 7 ó 8 en el que R_1 representa un grupo seleccionado de fenilo, 2-tienilo, 3-tienilo, tiofen-
 10 2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo, furan-2-ilmetilo o furan-3-ilmetilo, estando los grupos cíclicos presentes en R_1 opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de fluor, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo, etilo, tert-butilo, hidroxí y ciano.

10. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 9 en el que R_1 representa
 5 un grupo seleccionado de fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 5-metilfuran-2-ilmetilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-metil-tiofen-2-ilmetilo, 4,5-dimetil-tiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo, 5-metil-furan-2-ilmetilo, 5-metil-2-trifluorometil-furan-3-ilmetilo, y 2,5-dimetil-furan-3-ilmetilo.

11. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 o de 7 a 10 en el que R_2 representa un grupo pent-4-enilo, pentilo, butilo, alilo, bencilo, tiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo, furan-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, fenetilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclohexilmetilo, siendo los grupos cíclicos presentes R_2 opcionalmente
 15 sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados de fluor, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo, etilo, tert-butilo, hidroxí y ciano.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en el que R2 representa un grupo seleccionado de 3-fluorobencilo, 2,4,5-trifluorobencilo, 3,4,5-trifluorobencilo, 5-bromotiofen-2-ilmetilo, 3,4-dimetoxifeniletilo, 3-metiltiofen-2-ilmetilo, tiofen-3-ilmetilo, 4-bromo-5-metiltiofen-2-ilmetilo, 4,5-dimetilfuran-2-ilmetilo, furan-3-ilmetilo, 2-fluoro-4-metoxibencilo, 2-(4-fluorofenil)etilo, butilo, pent-4-enilo y ciclopentilo.
13. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 o de 7 a 12 en el que A es $-\text{CH}_2-$, m y n son ambos 0, y B representa un grupo seleccionado de alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, ciano, nitro, $-\text{CH}=\text{CR}'\text{R}''$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''$, cicloalquilo, fenilo, naftanelilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftanelilo, benzo[1,3]dioxolilo, heteroarilo o heterociclilo siendo R' y R'' como se han definido en la reivindicación 1 y en el que los grupos cíclicos representados por B están opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido, fenilo, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NHCOR}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$ y $-\text{COOR}'$; siendo R' y R'' como se han definido antes;
14. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 o de 7 a 12 en el que A es $-\text{CH}_2-$, B es como se ha definido en la reivindicación 1 y al menos uno de m o n no es 0.
15. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 o de 7 a 12 en el que B representa un grupo tiofen-2-ilo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de átomos halógenos, o grupos hidroxilo, metilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NHCOMe}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOMe}$, o $-\text{CF}_3$.
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que B representa un grupo fenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo o tiofen-2-ilo.
17. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, de 7 a 12, 15 o 16 en el que $n = 0$ ó 1; m es un número entero de 1 a 6; y A representa un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NMe}-$, $-\text{O}-$ o $-\text{S}-$.

18. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 17, en el que m es 1, 2 ó 3 y A representa un grupo -CH₂-, -CH=CH-, o -O-.

19. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 o de 7 a 12 en el que la secuencia B-(CH₂)_n-A-(CH₂)_m- representa un grupo seleccionado de 3-fenoxipropil, 2-fenoxietilo, 3-fenilalilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 3-(3-hidroxifenoxi)propilo, 3-(4-fluorofenoxi)propilo, 3-tiofen-2-ilpropilo, alilo, heptilo, 3-cianopropilo y metilo.

20. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 o de 7 a 19 en el que X⁻ representa un anión cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanesulfonato.

21. Un compuesto de fórmula (I) o (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que p es 2.

22. Un compuesto de fórmula (I) o (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el anillo azabíclico está sustituido en la posición 3.

23. Un compuesto de fórmula (I) o (II) de acuerdo con la reivindicación 22 en el que el carbono de la posición 3 del anillo azabíclico tiene configuración R.

24. Un compuesto de fórmula (I) o (II) de acuerdo con la reivindicación 22 en el que el carbono de la posición 3 del anillo azabíclico tiene configuración S.

25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es un solo isómero.

26. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno de:

Éster (3R)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido [2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbámico

Éster (3R)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (5-bromotiofen-2-ilmetil)-(2,4,5-trifluorofenil)carbámico

Éster (3R)-1-azabíciclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (4-fluoro-2-metilfenil)-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbámico

- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (3-fluoro-4-metoxifenil)tiofen-3-ilmetilcarbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido tiofen-3-ilmetil-(2,4,5-trifluorobencil)carbámico
- 5 Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (4-bromo-5-metiltiofen-2-ilmetil)-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (4,5-dimetilfuran-2-ilmetil)-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido furan-3-ilmetil-(5-metil-2-trifluorometilfuran-3-ilmetil)carbámico
- 10 Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (2,5-dimetilfuran-3-ilmetil)-(2-fluoro-4-metoxibencil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido [2-(4-fluorofenil)etil]-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbámico
- 15 Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido butil-(2,5-difluorofenil)carbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido (2,6-difluorofenil)pent-4-enilcarbámico
- Éster (3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico del ácido ciclopentil-(4,5-dimetiltiofen-2-ilmetil)carbámico
- 20 27. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno de:
- Bromuro de (3R)-3-[(3-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoilo]xi-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- Bromuro de (3R)-3-[(3-fluorobencil)-(3-fluorofenil)carbamoilo]xi-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 25 Bromuro de (3R)-1-(2-fenoxietil)-3-[m-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamoilo]xi-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- Bromuro de (3R)-1-(3-fenilpropil)-3-[m-tolil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamoilo]xi-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 30 Bromuro de (3R)-3-[(3-fluorofenil)-(3,4,5-trifluorobencil)carbamoilo]xi-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- Bromuro de (3R)-1-alil-3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbamoilo]xi-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- Trifluoroacetato de (3R)-3-[(5-bromotiofen-2-ilmetil)-(2,4,5-trifluorofenil)carbamoilo]xi-1-(3-fenoxipropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano
- 35

Trifluoroacetato de (3R)-3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbamoilo]xi]-1-(4-etoxicarbonilbutil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-[(4-fluoro-2-metilfenil)-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbamoilo]xi]-1-(2-fenoxietil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-[(3-fluoro-4-metoxifenil)tiofen-3-ilmetilcarbamoilo]xi]-1-(3-fenilalil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-fenetil-3-[tiofen-3-ilmetil-(2,4,5-trifluorobencil)carbamoilo]xi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-[(4-bromo-5-metiltiofen-2-ilmetil)-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbamoilo]xi]-1-(3-fenilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-[(4,5-dimetilfuran-2-ilmetil)-(5-metilfuran-2-ilmetil)carbamoilo]xi]-1-[3-(3-hidroxifenoxi)propil]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-3-[furan-3-ilmetil-(5-metil-2-trifluorometilfuran-3-ilmetil)carbamoilo]xi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-[(2,5-dimetilfuran-3-ilmetil)-(2-fluoro-4-metoxibenzil)carbamoilo]xi]-1-(3-tiofen-2-ilpropil)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-alil-3-[2-(4-fluorofenil)etil]-(3-metiltiofen-2-ilmetil)carbamoilo]xi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-[butil-(2,5-difluorofenil)carbamoilo]xi]-1-heptil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-1-(3-cianopropil)-3-[(2,6-difluorofenil)pent-4-enilcarbamoilo]xi]-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

Trifluoroacetato de (3R)-3-[ciclopentil-(4,5-dimetiltiofen-2-ilmetil)carbamoilo]xi]-1-metil-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, mezclado con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de los receptores muscarínicos M3.

30. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de receptores muscarínicos M3.

31. El uso de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el estado patológico es una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal.
- 5 32. Un método para tratar un sujeto afectado de un estado patológico o enfermedad susceptible de mejorar por antagonismo de receptores muscarínicos M3, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.
- 10 33. Un método de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el estado patológico es una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal.
34. Una combinación de productos que comprende:
- (i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27; y
- 15 (ii) otro compuesto eficaz en el tratamiento de una enfermedad o trastorno respiratorio, urológico o gastrointestinal para uso simultáneo, por separado o secuencial.
35. Una combinación de productos de acuerdo con la reivindicación 34, que comprende:
- 20 (i) un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27; y
- (ii) un agonista β_2 , esteroide, fármaco antialérgico, inhibidor de la fosfodiesterasa IV y/o antagonista del leucotrieno D4 (LTD4) para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad respiratoria
- 25